ACADEMIE DE PARIS

Université R. DESCARTES (PARIS V)

FACULTE DE MEDECINE COCHIN PORT-ROYAL

Année 1975 N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Christine MERCIER née HUGUET

née le 4 Septembre 1948 à TOURS

Présentée et soutenue publiquement le 19

A propos d'un cas d'insuffisance hypothalamo-hypophysaire apparue après méningite tuberculeuse.

Président : Monsieur Henri BRICAIRE Professeur.

ACADEMIE DE PARIS

Université R. DESCARTES (PARIS V)

FACULTE DE MEDECINE COCHIN PORT-ROYAL

Année 1975 N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Christine MERCIER née HUGUET

née le 4 Septembre 1948 à TOURS

Présentée et soutenue publiquement le 19

A propos d'un cas d'insuffisance hypothalamo-hypophysaire apparue après méningite tuberculeuse.

Président : Monsieur Henri BRICAIRE Professeur.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MON MARI,
A MES PARENTS,

en témoignage de mon affection.

A TOUTE MA FAMILLE,

A TOUS MES AMIS.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR H. BRICAIRE

.Professeur de Clinique Médicale à la
Faculté de Médecine de Paris,
.Officier de la Légion d'Honneur,

qui nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse,

en remerciement de l'enseignement précieux
qu'il nous a dispensé et de l'accueil que
nous avons toujours trouvé dans son service.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548103_0023

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J-P. LUTON

.Professeur à la Faculté,

.Médecin des hôpitaux,

qui nous a confié ce travail et aidée de ses conseils,

en témoignage de notre admiration et de notre reconnaissance.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX,

Monsieur le Professeur BRICAIRE
Monsieur le Professeur DELBARRE
Monsieur le Professeur GROSSIORD
Monsieur le Professeur HATT
Monsieur le Professeur JUMINER
Monsieur le Professeur KREIS
Monsieur le Professeur LAROCHE
Monsieur le Professeur LEGER
Monsieur le Docteur LEGROS
Monsieur le Professeur MERLE D'AUBIGNE
Monsieur le Professeur PEQUIGNOT
Monsieur le Professeur REY

en remerciement de l'enseignement et
de l'exemple qu'ils nous ont donnés.

SOMMAIRE

AVANT-PROPOS..... .....P. 1

CHAPITRE I: OBSERVATION CLINIQUE .....P. 2
1.Histoire de la maladie.
2.Examen clinique.
3.Examens complémentaires.
3.1.Les résultats des examens.
3.1.1.Bilan biologique.
3.1.2.Explorations endocriniennes.
3.1.3.Examens radiologiques et oculaire.
3.2.Interprétation des résultats.
4.Discussion étiologique.

CHAPITRE II: COMMENTAIRES et PATHOGENIE des TROUBLES ENDOCRINIENS...P. 13
1.Commentaires.
1.1.Le craniopharyngiome.
1.2.La méningite tuberculeuse.
1.2.1.Etude de quelques cas rapportés depuis 1964.
1.2.2.Discussion.
1.2.3.Etude des lésions anatomiques au cours des méningites tuberculeuses.
2.Pathogènie des troubles endocriniens.
2.1.Rappel physiologique sur le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire.
2.2.Essai de recherche sur le mécanisme d'apparition des troubles.

CHAPITRE III : CONCLUSION.....P. 47

BIBLIOGRAPHIE.....P. 49

AVANT-PROPOS

A partir d'un cas clinique, cette thèse se propose d'étudier une insuffisance hypothalamo-hypophysaire d'étiologie rare avec présence de calcifications suprasellaires.

Les problèmes diagnostique et étiologique afférents à l'observation seront considérés en premier.
Puis l'étude sera complétée par une recherche bibliographique portant sur des cas analogues publiés au cours des dix dernières années.
Enfin, après un rappel sur le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire, la physiopathologie des troubles observés sera envisagée.

CHAPITRE I : OBSERVATION CLINIQUE.

Au mois de Mars 1974 Mme S.... est adressée à la consultation du Service de Monsieur le Professeur H. BRICAIRE pour investigations et traitement d'une aménorrhée secondaire. D'autre part dans sa lettre d'introduction son médecin traitant indique qu'elle est soignée depuis plusieurs années pour un diabète insipide.

On décide d'hospitaliser la malade pour une exploration.

1. HISTOIRE DE LA MALADIE

Mme S.... est âgée de vingt cinq ans. Elle est employée de maison.
Ses antécédents médicaux sont :
. une méningite tuberculeuse survenue à l'âge de cinq ans, dont les modalités de traitement demeurent inconnues;
. une hospitalisation à l'âge de dix ans pour obésité.

Mme S.... est célibataire. Elle n'a pas connu son père décédé de suites de guerre, et sa mère l'a abandonnée à l'âge de cinq ans. Elle fut élevée par sa grand-mère.

Son aménorrhée est survenue brutalement, à l'âge de seize ans, à l'occasion d'un traumatisme psychologique provoqué par le décès de sa grand-mère. Depuis sa puberté, qui s'était produite normalement à l'âge de douze ans, les cycles menstruels avaient été réguliers et normaux.
Son diabète insipide se serait déclaré à l'âge de dix sept ans au cours d'un épisode fébrile non étiqueté. La diurèse atteignait d'emblée environ 10 litres par 24 heures.
Ce syndrome polyuro-polydipsique conjugué à l'aménorrhée nécessitèrent l'hospitalisation de la malade au mois de Mai 1967 à Versailles dans le Service du Dr LE SUEUR.

L'examen clinique indiquait alors une obésité et un nanisme. Les résultats des bilans pratiqués à cette époque furent les suivants :

. fonction thyroïdienne normale :
I 127 plasmatique total : 6 micro.g/100 ml (N: 4 à 8)
I 127 lié à la thyroxine : 4,95 micro.g/100 ml (N: 3 à 7)
Epreuve de fixation de l'iode positive.
Réflexe achiléen à 240 millisecondes. (N: 240 à 340)
. test au métopyrone positif (cf.tableau I)
. test à l'A.C.T.H. (Adrénocorticotrophic stimulating hormone) positif (cf. tableau)
. fonction ovarienne : F.S.H. (Follicle stimulating hormone) urinaires positives à 5 unités souris, négatives à 40. Pas de réponse au test de stimulation-freinage.

La visualisation par Cœlioscopie permettait de conclure :
..."Les ovaires sont lisses et nacrés sans aucune cicatrice, l'ovaire droit paraissant un peu plus volumineux que le gauche"...

. exploration du diabète insipide :
La densité urinaire variait de 1003 à 1010. La clearance de l'eau libre restait positive après absorption de solution salée, mais se négativait après injection de cinq unités de pitressine (cf. figure 1). Le traitement par le chlorpropamide* était entrepris en Décembre 1967 avec succès.

*DIABINESE.

TABLEAU I

EPREUVE DE FIXATION A L'IODE RADIOACTIF (Décembre 67)

	Avant TSH	Après TSH (100 U/Jour IM pdt 6 Jours)
6ème heure	14 % (N:20 à 40)	16 %
24ème heure	21 % (N:35 à 55)	39 %

TEST A LA METOPYRONE (Décembre 67)

		base	1er Jour	2ème Jour
Volume urinaire	ml	7800	7800	8200
Créatinine	g/24 h	1,10	1,10	1,07 (N:0,8 à 1,2)
17 Céto.Stéroïdes	mg/24 h	6,5 (N:6 à 10)	9,5	10,5
17 OH.Stéroïdes	mg/24 h	2 (N:4 à 6)	9	12 (N:8 à 18)

TEST A L'A.C.T.H. (Mai 67) 25 mg ACTH en perfusion dans 500 ml de sérum glucosé à 50 ‰ en 8 heures.

		base	Après ACTH
Volume urinaire	ml	5600	4650
Créatinine	g/24 h	0,90	0,93 (N:0,8 à 1,2)
17 OH.Stéroïdes	mg/24 h	2,5 (N:4 à 6)	6 (N:10 à 20)
17 Céto.Stéroïdes	mg/24 h	4,5 (N:6 à 10)	5,5 (N:5 à 10)

EPREUVE DE STIMULATION-FREINAGE DE L'OVAIRE (mai 67)

3 mg de dexaméthasone par jour pendant 6 jours à partir du 3ème jour du plateau thermique, injection IM de 5000 U de H.C.G. les 3è, 5è, 7è jour du plateau.
Recueil d'urines le 8è jour.

Volume urinaire	ml	3750	
Créatinine	g/24 h	0,97	N: 0,8 à 1,2
Prégnandiol	mg/24 h	Traces	N: 5 à 9
Prégnanétriol	mg/24 h	0,1	N: 1 à 2
Oestriol	microg/24 h	Traces	N: 30 à 60
Oestrone + oestradiol	microg/24 h	5	N: 25 à 40
Androstérone + éthiocholanotone	mg/24 h	0,6	N: 1 à 2,2
17 OH.Stéroïdes	mg/24 h	0,5	N: 0,6 à 1,5

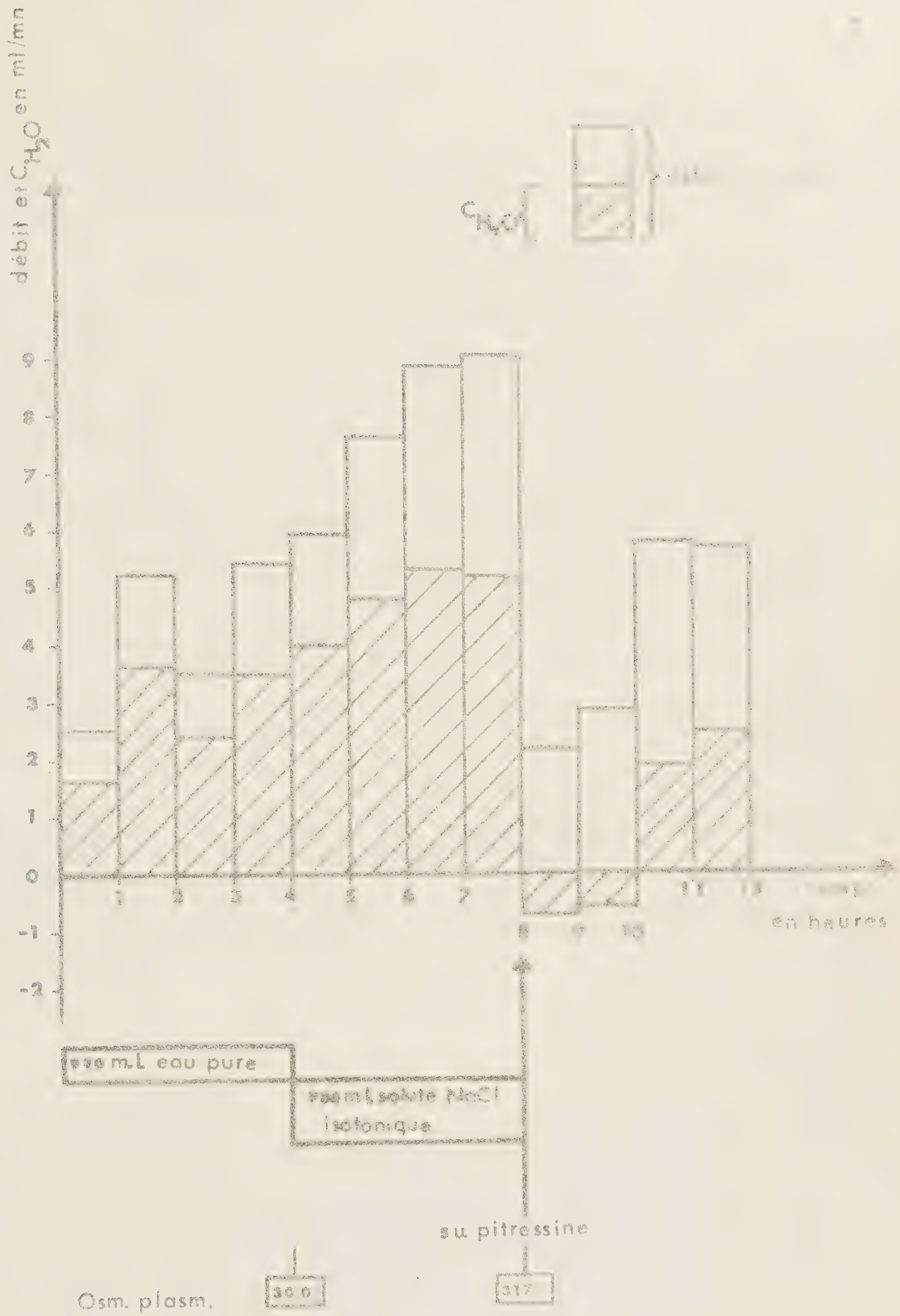


Fig. 1 EXPLORATION DU DIABETE INSIPIDE Déc. 1967

Au cours de l'année 1968 on découvrit une hémianopsie latérale homonyme gauche et un début d'atrophie optique bilatérale.
Ces signes oculaires joints à la découverte radiologique de calcifications suprasellaires sans déformations de la selle turcique firent envisager la possibilité d'un crânio-pharyngiome.
Et Mme S.... fut alors, en Mai 1968, adressée à l'hôpital Foch. Les examens ophtalmologiques corroboraient l'existence des troubles visuels précités ; l'électroencéphalogramme était normal.
Une encéphalographie gazeuse avec cisternographie fut pratiquée : les contours des citernes opto-chiasmatiques interpédonculaires et prépontiques apparaissaient peu visibles du fait d'un mauvais remplissage des citernes. Ce blocage de l'air cisternal était surtout important à gauche ; à droite quelques passages vers les sillons interhémisphériques se produisaient. Le système ventriculaire était bien injecté mais les récessus antérieurs du troisème ventricule n'étaient pas visibles. Il n'existait aucune image de tumeur hypophysaire venant refouler et comprimer les citernes ; toutefois l'amputation de la partie antérieure du troisième ventricule pouvait évoquer un tuberculome.
Ces aspects radiologiques avaient fait envisager l'existence d'une arachnoïdite.
Elle quitta l'hôpital avec un traitement par le chlorpropamide* à la dose quotidienne de 250 mg, et sa diurèse tomba à 2 à 3 litres par 24 h.
Jusqu'en 1973, l'aménorrhée a été totale et ne s'accompagnait pas de bouffées de chaleur.
Récemment une hystérographie et une cœlioscopie avaient été réalisées et n'avaient rien révélé d'anormal.
Un traitement par le cyclofénil* et des cycles artificiels pendant environ un an avaient rétabli des menstruations.
Mais une prise de poids importante concomitante de ce traitement s'opposa à sa poursuite.

2. EXAMEN CLINIQUE.

A l'examen clinique pratiqué à son entrée dans le Service on note :

. un retard statural important : la taille est de 1,42 m et serait restée inchangée depuis l'âge de douze ans.

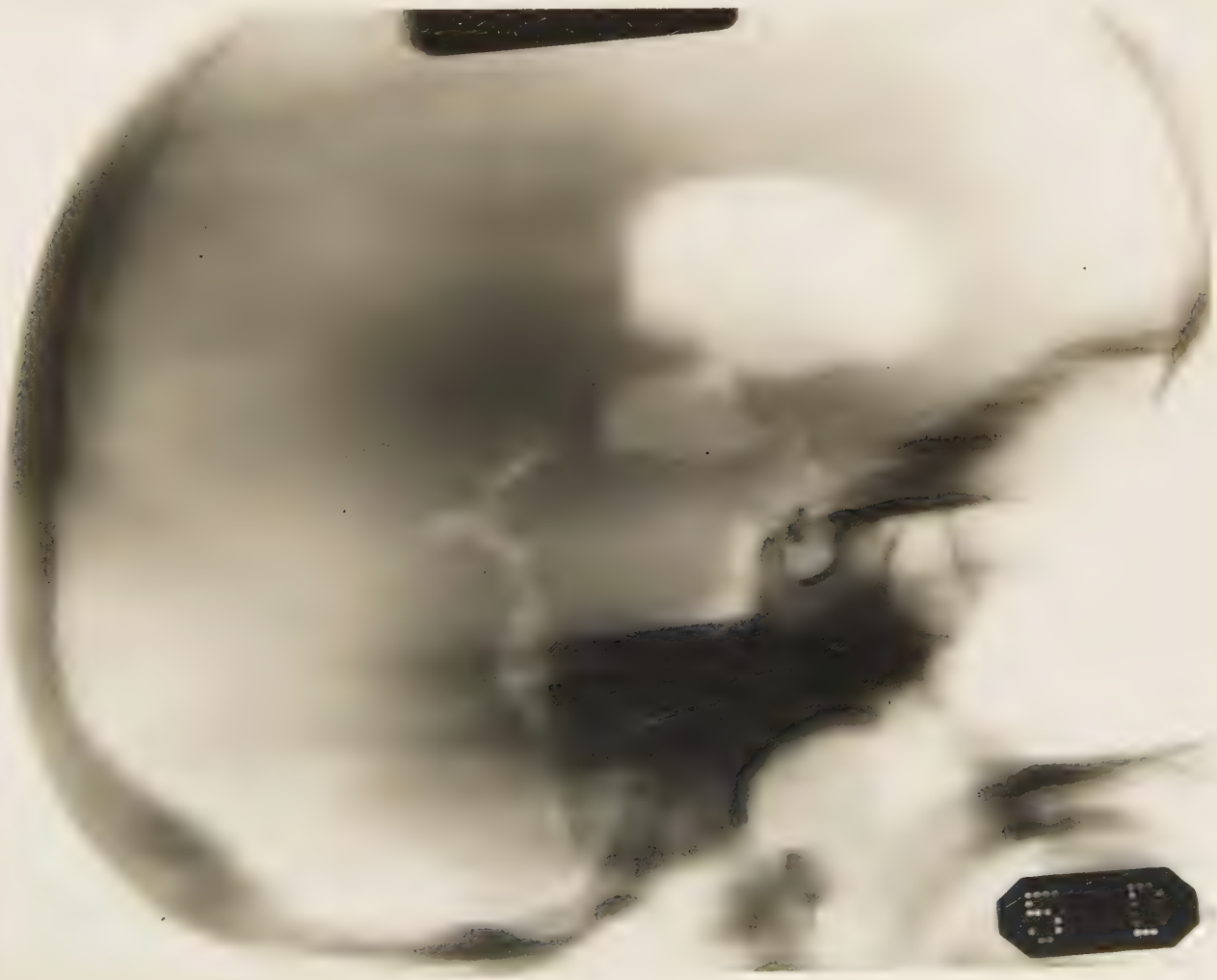
. une surcharge pondérale : le poids est de 76 kg et l'obésité est du type gynoïde.

. une acromicrie : les mains et les pieds ont conservé leur aspect infantile.

La suite de l'examen clinique ne met en évidence aucune autre anomalie ou malformation apparente. En particulier il n'existe pas de troubles neurologiques. Le développement sexuel est normal. La tension artérielle est à 10/7, le pouls à 76.

*DIABINESE.
*ONDOGYNE.

ENCEPHALOGRAPHIE GAZEUSE AVEC CISTERNOGRAPHIE, Mai 1968, face et profil.



A l'issue de l'interrogatoire et de l'examen clinique on se trouve donc confronté à un tableau pluriglandulaire associant un retard statural avec obésité, un diabète insipide, une aménorrhée secondaire.

3. EXAMENS COMPLEMENTAIRES.

Des investigations biologiques, endocriniennes, radiologiques et oculaires sont pratiquées.

3.1. Les résultats des examens.

3.1.1. Bilan biologique :

Ionogramme sanguin : Na 142; K 4,2; Cl 105; HCO_3 27.
Urée sanguine : 0,20 g/l. Uricémie : 66 mg/l
Bilan lipidique : Triglycérides : 2,56 g.pour mille.
Cholestérol total : 2,26 g.pour mille.

Bilan phospho-calcique sanguin : P 32 mg/100ml.
Ca 99 mg/100ml.

Bilan phospho-calcique urinaire : P 750 mg/24 h.
Ca 180 mg/24 h.

Epreuve d'hyperglycémie provoquée per os (1 g de glucose par kg) avec dosages de l'insuline plasmatique par méthode radio-immunologique ; le traitement au chlorpropamide étant arrêté depuis cinq jours :

Temps	Glycémie (g/l)	Insulinémie (UU/ml)	
		mesurée	normale
0	0,80	16	10 ± 5
30'	1,55	180	67 ± 35
60'	1,75	220	52 ± 37
120'	1,45	140	40 ± 30
180'	1,30	80	11 ± 5

3.1.2. Explorations endocriniennes.

Bilan thyroïdien :
- réflexe achiléen à 400 millisecondes (N:240 à 340)
- T_4 plasmatique : 5 micro.g/100ml (N: 6 ± 2)
- T_3^4 test (Hamoslky) : 0,8 (N: 0,80 à 1,20)
- index de thyroxine libre ($T_4 x T_3$) : 4.

Test à la métopyrone ; quatre fois quatre comprimés de SU 4885 dosés à 250 mg; dosage par la réaction de Porter et Silber.

	base	1er jour	2ème jour
Volume urinaire	1450 ml	650	900
17 Céto.Stéroïdes	8,1 (N: 6 à10)	5,2	7,2
17 OH.Stéroïdes	4,3 (N: 4 à 6)	3,5	10,8 (N:8à18)

Dosages de S.T.H. sous hypoglycémie insulinique (0,1 unité d'insuline par kg I.V.) dosage de S.T.H. par méthode radio-immunologique; taux normal de base compris entre 0 et 6 ng/ml.

Temps (mn.)	S.T.H. (ng/ml)	Glycémie (g/l)
0	3	0,80
45	2,8	0,55
60	3,2	0,75
90	3,6	0,80

Taux de F.S.H. urinaires : négatif à trois unités souris (N: de 3 à 60 u.s).

Test au L.H.R.H. (Luteizing Releasing Hormone) : Injection en sous-cutané de 150 micro.g de L.H.R.H.

Temps	-15	0	15	30	60	90
F.S.H. mU/ml	0,8	0,6	1,5	2,2	2,6	2,4
L.H. mU/ml	2,4	2,4	2,5	3,5	3,5	4

L'étude du diabète insipide comporte d'abord la mesure quotidienne de la diurèse et de la densité urinaire. Sous chlorpropamide (250 mg/24 h.) l'émission urinaire se maintient à 2 litres, la densité avoisine 1007. Après arrêt du chlorpropamide le volume urinaire varie de 3,5 à 9 l/24h. et la densité urinaire tombe à 1000. On pratique alors une épreuve de restriction hydrique (cf. figure 2) d'une durée de 6 h. avec deux mesures de la clearance de l'eau libre. Au cours de ce test la malade perd 2,2 kg, la densité urinaire reste inchangée égale à 1000, l'osmolalité plasmatique passe de 322 à 343 mOsm/kg d'eau, la clearance de l'eau libre reste toujours largement positive.

3.1.3. Examens radiologiques et oculaire.

Le fond de l'oeil est normal. Le champ visuel n'est pas mesuré.

RADIOGRAPHIE DU CRANE, de profil; avril 1974.

L'examen radiologique de la selle turcique, qui comporte des clichés de face et de profil, et des tomographies, révèle l'existence de calcifications situées dans les régions intra et supra sellaires. Ces calcifications, qui se prolongent en arrière vers la lame quadrilatère, forment plusieurs amas très denses et assez étendus. L'un de ces amas a un aspect finement ponctué. Sur le cliché de face elles se projettent en dehors de la selle turcique à gauche.
La selle turcique apparaît normale dans sa forme, ses dimensions, et son aspect. Ses contours sont réguliers, nets ; leur densité n'est pas altérée.

3.2. Interprétation des résultats.

Ainsi qu'en témoignent les examens biologiques il existe une augmentation des triglycérides sanguins et une courbe d'hyperglycémie provoquée de type diabétique avec un hyperinsulinisme majeur. Ces faits révèlent un diabète latent et sont vraisemblablement dus à la surcharge pondérale qui atteint presque 100 % du poids. Mais la raison de cette obésité ancienne reste à éclaircir...
Que déduire de l'exploration du diabète insipide ?
Tout d'abord on élimine une origine métabolique à cette polyurie puisqu'il n'existe ni hypokaliémie, ni hypercalcémie, ni glycosurie.
Et puis surtout l'épreuve de restriction hydrique nous apporte la preuve indirecte d'une carence en A.D.H. (Hormone anti-diurétique). En effet la restriction des boissons n'entraine aucune diminution du volume urinaire ; la densité urinaire reste basse et le rapport de l'osmolalité plasmatique sur l'osmolalité urinaire demeure supérieur à l'unité.
Le stimulus physiologique représenté par l'élévation de l'osmolalité plasmatique ne s'est pas traduit, au niveau hypothalamique, par une sécrétion d'A.D.H. nécessaire à l'élaboration d'une urine concentrée. Ce diabète insipide est dit "vrai" car il est lié à une atteinte du système hypothalamo-post-hypophysaire. Son existence même, nous permet de situer les lésions responsables au niveau de l'hypothalamus.
La correction de ce diabète insipide par le chlorpropamide amène également quelques remarques :

. d'une part cela permet d'exclure l'hypothèse d'un diabète insipide néphrogênique, qui ne serait pas modifié par ce traitement,

. d'autre part cela paraît indiquer la persistance d'une sécrétion d'A.D.H. mais en très faible quantité. En effet d'après les travaux de certains chercheurs, le chlorpropamide n'agirait qu'en présence de faibles concentrations d'A.D.H. dont il partagerait le site d'action.

. enfin ce traitement est particulièrement déconseillé lorsqu'il existe une insuffisance hypophysaire associée.

L'hypoglycémie qu'il peut provoquer nécessite une surveillance très stricte de métabolisme glucidique.
Les autres paramêtres endocriniens recueillis amènent les conclusions suivantes :

. le bilan thyroïdien exclut l'existence d'une insuffisance thyroïdienne même si les résultats se situent à la limite inférieure de la normale. Seul le dosage de la T.S.H. (Thyrotropin Stimulating Hormone) plasmatique permettrait de confirmer l'intégrité de la fonction thyroïdienne.

. le test à la métapyrone destiné à l'exploration de l'axe hypophyso-surrénalien est positif, le taux des 17 OHstéroïdes ayant doublé au bout de 48 h. On peut cependant qualifier cette réponse de tardive. La sécrétion hypophysaire d'A.C.T.H. est conservée.

. le test au L.H.R.H. met en évidence une réserve quasi nulle en L.H. (Luteizing Hormone) contrastant avec la persistance d'une réserve faible en F.S.H. Ces taux sont généralement observés dans les atteintes hypothalamiques profondes, avec déficit prolongé en L.H.R.H. endogène et hypoœstrogénié. C'est le même type de réponse qu'on observe souvent chez la fille en pré-puberté.

. En ce qui concerne l'hormone de croissance, le test de stimulation par l'hypoglycémie insulinique reste franchement négatif bien que l'hypoglycémie obtenue soit nette. On peut en déduire que l'axe hypothalamo-hypophysaire somatotrope est atteint. L'absence d'insuffisance hypophysaire sur les plans surrénalien et gonadique nous incite à situer cette atteinte au niveau de l'hypothalamus. Ce qui explique que l'hypoglycémie insulinique ne puisse induire la libération du "releasing factor" de l'hormone de croissance.

En conclusion le tableau pluriglandulaire présenté par Mme S.... a une origine hypothalamique qui se traduit par l'atteinte de la sécrétion d'hormone antidiurétique et des fonctions somatotrope et gonadique. Quant à l'obésité elle a probablement la même origine.

4. DISCUSSION ETIOLOGIQUE.

Le dérèglement hormonal de cette jeune femme ainsi que les calcifications de la région hypophysaire font envisager comme premier diagnostic l'existence possible d'un crânio-pharyngiome. Au cours de cette affection l'atteinte réalise, dans la majorité des cas, une insuffisance antéhypophysaire. Le plus souvent les différents symptômes apparaissent conjointement ; néanmoins le panhypopituitarisme est rare.
Dans le cas de Mme S...., il faut remonter à la période prépubertaire pour trouver les premières manifestations endocriniennes qui entraînèrent nanisme et obésité. Par contre, la puberté s'est produite à un âge normal et la perturbation endocrinienne ne s'est aggravée qu'à dix sept ans faisant

apparaitre alors un diabète insipide et une amenorrhée.
Par ailleurs les examens complémentaires, notamment le test au L.H.R.H., viennent affirmer l'intégrité de l'antéhypophyse et situent les lésions au niveau hypothalamique.
Toutefois le crânio pharyngiome ne provoque pas des troubles endocriniens spécifiques ; ceux-ci témoignent seulement de la localisation hypophysaire ou juxta-hypophysaire du processus tumoral. Dans la genèse des troubles il peut être difficile d'apprécier le rôle joué par l'hypophyse et par l'hypothalamus.

Enfin l'argument qui va le plus à l'encontre de ce diagnostic est qu'il n'existe aucun signe tant clinique que radiologique évoquant l'existence d'un processus tumorale hypophysaire, alors que ce processus évoluerait depuis plus de dix ans.
De plus les calcifications découvertes sur la radiographie du crâne ont une texture bien différente de celles qui caractérisent le craniopharyngiome.
L'antécédent de méningite tuberculeuse nous incite à envisager le diagnostic plus probable de lésions en rapport avec une arachnoïdite constituée après une méningite tuberculeuse.
En effet au décours d'une méningite tuberculeuse de l'enfance peuvent apparaitre des séquelles endocriniennes soit au cours même de l'évolution de la maladie, soit progressivement après la fin du traitement. Ces troubles rares réalisent des syndromes hypothalamiques. Les plus fréquents sont l'obésité simple, isolée et le syndrome adiposo-génital, mais toutes les fonctions hypothalamo-hypophysaires peuvent être touchées.
Le plus souvent ces troubles endocriniens s'accompagnent de séquelles neuro-sensorielles. Les calcifications suprasellaires sont très fréquemment associées à ces anomalies et on peut invoquer leur rôle irritatif dans l'apparition des syndromes hypothalamiques.
Les investigations neuro-radiologiques et en particulier l'encéphalographie gazeuse fractionnée avec cisternographie pratiquées cinq ans auparavant nous confirment ce deuxième diagnostic en montrant des images d'arachnoïdite.

En résumé, Mme S.... atteinte de méningite tuberculeuse à l'âge de cinq ans, a progressivement été affectée de troubles endocriniens d'origine hypothalamique.
Douze ans après l'atteinte méningée le tableau clinique était complet et comprenait un nanisme, une obésité, un diabète insipide et une aménorrhée secondaire. La radiographie du crâne mettait en évidence des calcifications suprahypophysaires en rapport avec un processus cicatriciel de la base du crâne.
Depuis l'âge de dix sept ans ce tableau clinique est stabilisé et une équilibration hormonale a été entreprise par des cycles artificiels et par la carbamazépine*.

*TEGRETOL.

CHAPITRE II : COMMENTAIRES et PATHOGENIE des TROUBLES ENDOCRINIENS.

1) COMMENTAIRES

Le cas clinique que nous venons de décrire, à savoir une insuffisance hypothalamo-hypophysaire avec présence de calcifications supra-hypophysaires, nous conduit à mettre en parallèle deux types de lésions hypothalamo-hypophysaires de nature différente : le crânio-pharyngiome et la méningite tuberculeuse.

1.1. LE CRANIO-PHARYNGIOME :

Ces tumeurs bénignes, développées aux dépens des reliquats embryonnaires de la poche de Rathke, surviennent le plus souvent au cours des vingt premières années de la vie et leur évolution est très lente. Elles se révèlent une fois sur deux par des troubles endocriniens auxquels se résume parfois tout le tableau clinique.
Le nanisme est souvent le seul signe morphologique avant la puberté et est le fait soit d'un arrêt brutal de la croissance, soit d'une croissance régulière mais très ralentie.
Au moment de la puberté le tableau devient très évocateur car il ne se produit aucun développement des organes génitaux.
L'obésité, lorsqu'elle est présente, peut s'associer à un infantilisme pour réaliser le syndrôme de Babinski-Froelich.
Avec le diabète insipide, qui peut également être un signe révélateur, ils témoignent d'une atteinte diencéphalique.
Un aspect anormal des téguments et des phanères, avec légère hypertrichose chez la femme, peut aussi se rencontrer.
En fait les éléments nécessaires au diagnostic de crânio-pharyngiome sont surtout révélés par les examens clinique et radiologiques. Les troubles oculaires, dus à la compression du chiasma, et les signes d'une hypertension intracrânienne, surviennent souvent très tôt, et sont parfois associés aux symptômes endocriniens. Ils doivent être recherchés de façon systématique, d'autant plus que c'est d'eux que dépendra l'attitude thérapeutique.
Les calcifications au niveau de la selle turcique sont présentes dans 75 % des cas de crânio-pharyngiome et leur valeur diagnostique est formelle. Elles se présentent sous la forme de petits grains calcaires supra ou intra sellaires, souvent en petit nombre, de densité variable, non homogène, d'aspect fin et irrégulier, parfois linéaires et curvilignes. Elles correspondant à des dépôts de calcium dans la partie charnue de la tumeur ou dans la paroi du kyste.
Toutefois le diagnostic est moins fondé sur la structure particulière de ces calcifications que sur les manifestations radiologiques qui les accompagnent et qui traduisent directement le développement de la tumeur.
La selle turcique est agrandie dans tous ses diamètres et est parfois érodée au niveau de la lame quadrilatère. Dependant dans le cas de tumeurs suprasellaires la selle peut conserver longtemps un aspect normal.

1.2. LA MENINGITE TUBERCULEUSE

La méningite tuberculeuse est l'une des maladies dont le pronostic a été transformé par les progrès de la thérapeutique. Il y a plus de vingt ans cette affection était fatale dans un délai de trois semaines.
Le traitement par la streptomycine introduit en 1947, puis l'utilisation en 1952 de l'isoniazide abaissèrent de façon considérable la mortalité qui de 100 % tomba à environ 25%.

Depuis 1952 l'adjonction de la corticothérapie en complément à l'antibiothérapie a encore fait progresser les choses. Mais en contrepartie, en même temps que s'abaissait la mortalité, le pourcentage de séquelles neurologiques augmentait (Weiss et Flippin, 1955) et parmi les survivants certains sont si gravement atteints qu'ils sont à la charge de la société.

En 1964 Todd et Neville étudièrent la fréquence et la répartition des séquelles chez 855 enfants guéris de méningite tuberculeuse et suivis pendant deux à treize ans après le début de leur maladie. Sur la totalité des cas 529 étaient normaux ; parmi les 326 restants, les troubles suivants étaient en particulier notés : cécité totale ou partielle, 9 cas ; surdité totale ou partielle, 62 cas ; épilepsie, 65 cas ; paralysies diverses, 39 cas ; perturbations endocriniennes, 14 cas.

Les désordres endocriniens furent décrits pour la première fois par Bulgarelli et Asperger en 1948 à propos de deux cas de diabète insipide.
Ces séquelles semblent rares et n'intéresser que un à six pour cent, voire davantage, des malades guéris.
Cependant leur fréquence est diversement appréciée suivant les auteurs en fonction par exemple de l'échantillonnage de malades guéris auquel ils se réfèrent, des modalités thérapeutiques et du caractère subjectif de l'appréciation d'un état pathologique ou banal imputable ou non à la méningite tuberculeuse (Danon-Boileau, 1956).

L'étude qui suit se propose d'examiner, à partir de l'analyse de onze publications, les différentes variétés de désordres endocriniens rencontrées après une méningite tuberculeuse de l'enfance.
Ces divers tableaux endocriniens seront surtout étudiés sous l'angle clinique mais également sous les aspect biologiques et radiologiques en fonction des informations fournies par les auteurs et dans les limites des techniques d'exploration en usage au moment de leur investigation.

AUTEURS	ANNEE	NOMBRE de CAS	ENDOCRINOPATHIE NOMBRE	ENDOCRINOPATHIE NATURE
TODD & NEVILLE	1964	55	2	2 Retards pubertaires
ASHERSON	1965	3	3	2 Syndromes adiposo-génitaux 1 Puberté précoce
SUMMERS	1968	1	1	Hypopituitarisme global
HASLAM	1969	1	1	diabète insipide Hypopituitarisme
OLINSKY	1970	1	1	Puberté précoce
SHERMAN	1971	1	1	diabète insipide Hypogonadisme
BARYSHKAL	1973	2	2	1 { diabète insipide Retard statural 1 Retard pubertaire

1.2.1. ETUDE DE QUELQUES CAS RAPPORTES DEPUIS 1964

1.2.1.1. Todd et Neville, 1964.

Sur soixante cinq enfants guéris de méningite tuberculeuse les auteurs rapportent deux cas de retards pubertaires :

. l'un ne présentait aucun développement sexuel à l'âge de vingt ans,

. l'autre ne montrait aucun signe pubertaire à l'âge de quinze ans et demi.

La méningite tuberculeuse était survenue respectivement à dix ans et demi et à trois ans et demi.

Les radiographies mettaient en évidence d'importantes calcifications intracrâniennes.

		Observation n°1	Observation n°2
MENINGITE TUBERCULEUSE	AGE	10 ans et demi	3 ans et demi
	TRAITEMENT	STREPTOMYCINE IM pendant 34 semaines P.A.S pendant 12 semaines ISONIAZIDE pendant 22 semaines 105 injections intrarachidiennes de Streptomycine à 100 mg	STREPTOMYCINE IM pendant 26 semaines et 25 injections intrarachidiennes à 100 mg DIHYDROSTREPTOMYCINE IM pendant 26 semaines et 10 injections intrarachidiennes à 100 mg
	SEQUELLES NEUROLOGIQUES	exagération des réflexes Absence de perception des tons aigüs à l'audiogramme Troubles à l'E.E.G.	absence de perception des tons aigüs à l'audiogramme
ENDOCRINOPATHIE	NATURE	Absence de signes de puberté à l'âge de 20 ans	Absence de signes de puberté à l'âge de 15 ans et demi.
	RADIOGRAPHIES	Importantes calcifications supra-sellaires	Calcifications au niveau de la base du crâne surtout à gauche

1.2.1.2. Asherson, 1965.

Cette publication fait état de trois observations.

Observation 1: méningite tuberculeuse à sept ans.

A l'âge de quinze ans l'enfant présente un retard pubertaire et une petite taille (137 cm.). L'âge osseux n'est que de douze ans. Un traitement à la thyroxine (0,1mg/24 h.) et aux androgènes est alors appliqué pendant vingt mois. Il se traduit par un accroissement de la taille de 11,2 cm. et par l'apparition d'un développement sexuel.

A dix sept ans un bilan pratiqué après arrêt des thérapeutiques pendant trois semaines révèle :

. une fonction thyroïdienne basse, exigeant un traitement supplétif par la thyroxine à la dose quotidienne de 0,3 mg,

. un taux de gonadotrophines urinaires inférieur à 6 unités souris/24 h., nécessitant la poursuite de l'androgénothérapie,

. une fonction surrénalienne quasi-normale.

Une biopsie testiculaire met en évidence l'absence de spermatogenèse.

Des calcifications au niveau de la selle turcique avaient été observées dès l'âge de quatorze ans.

Observation 2 : méningite tuberculeuse à dix ans.

L'obésité apparait six mois après le début de la méningite. A dix neuf ans le malade est hospitalisé pour obésité et absence de développement pubertaire. Il n'existe alors qu'une légère pilosité pubienne et les organes génitaux sont infantiles.
Les fonctions thyroïdienne et surrénalienne sont normales, mais le taux des F.S.H. urinaires est bas, entre 3 et 6 unités souris/24 h. A la biopsie testiculaire on note une absence de spermatogenèse. L'existence de calcifications supraselaires est aussi notée.
Un traitement par androgènes retards est entrepris.

Observation 3 : méningite associée à une miliaire tuberculeuse à huit mois ; récidive à huit ans sous forme de tuberculose généralisée.

Un développement pubertaire apparait précocément à neuf ans. Les organes génitaux sont semblables à ceux d'un adulte et il existe une pilosité pubienne.
Les fonctions thyroïdienne et surrénalienne sont normales. Le taux des F.S.H. urinaires atteint 12 unités souris/24 h. La biopsie testiculaire permet d'observer une spermatogenèse aboutissant au stade de spermatie avec présence de cellules de Leydig et de Sertoli.

MENINGITE TUBERCULEUSE	AGE	7 ans
	TABLEAU clinique à 11 ans	Taille = 137 cm. Retard pubertaire. Age osseux = 12 ans. PBI = 4,75 Mg/100 ml. Traitement par Thyroxine = 0,1 mg/j pdt 1 an : gain de 4,5 cm en 10 mois ; puis traitement par Thyroxine et Androgènes ; gain de 6,7 cm en 10 mois. Développement des organes génitaux - apparition d'une pilosité pubienne. Orgasme et éjaculation à 16 ans.
ENDOCRINOPATHIE	TABLEAU clinique à 17 ans	Taille : 148,5 cm. Poids : 47,2 kg. Légère pilosité pubienne. Absence de pilosité faciale et axillaire.
	EXAMENS COMPLEMENTAIRES	Bilan publié après arrêt du Traitement depuis 3 semaines : Age osseux compris entre 14 ans 10 mois et 16 ans 4 mois. PBI : 4,5 Mg/100 ml ; Fixation Thyroïdienne : 6 h = 18 %, 24 h = 39 %. FSH urinaire < 6 US/24 h 17 OH = 13,3 mg/24 h ; 17 Cétos = 8,3 mg/24 h ; Après métopyrone : 17 OH passent de 16 à 19 Après 18 heures de restriction hydrique : osm plasm = 294 mosm/l osm urin = 367 mosm/l Biopsie Testiculaire = Absence de Spermatogénèse.
	RADIOGRAPHIE	Calcifications supra-cellaires découvertes à 16 ans.
	TRAITEMENT	ANDROGÈNE d'action Retard : 1 injection toutes les 3 semaines THYROXINE : 0,3 mg / 24 h.

TABLEAU V ASHERSON 1965 observation n° 2

MENINGITE TUBERCULEUSE	AGE	10 ans
	TRAITEMENT	ISONIAZIDE ; STREPTOMYCINE ; P.A.S.
ENDOCRINOPATHIE	TABLEAU CLINIQUE à 19 ans	obésité localisée au tronc et à la face, apparue 6 mois après le début de la méningite Poids = 80,7 kg Taille = 166 cm Segment Sup : 85 cm Segment inf : 80 cm Petite pilosité pubienne. Absence de pilosité faciale et axillaire ORganes génitaux = Testicules diamètre : 0,5 x 0,5 cm ; Verge infantile
	EXAMENS COMPLEMENTAIRES	Age osseux entre 13 et 14 ans PBI : 6 Mg/100 ml ; Fixation Thyroïdienne : 6e h : 34 % ; 18e h = 51 % ; 17 OH = 19,9 mg/24 h ; 17 céto = 12,3 mg/24 h ; Après métopyrone 17OH à 28,9 mg/24 h FSH urinaires entre 3 et 6 US/24 h. chromatine sexuelle négative. Biopsie Testiculaire = absence de Spermatogénèse
	RADIOGRAPHIE	CALcifications Supra-sellaires
	TRAITEMENT	Androgénothérapie d'action retard, 1 injection IM toutes les 3 Semaines

MENINGITE TUBERCULEUSE	AGE	8 mois
	Atteintes associées	A 8 ans tuberculose généralisée
	SEQUELLES NEUROLOGIQUES	RETARD MENTAL
ENDOCRINOPATHIE	TABLEAU CLINIQUE	A 9 ans développement des organes génitaux externes et apparition d'une pilosité pubienne. Pas de pilosité faciale, ni axillaire Taille = 109 cm organes génitaux : Pénis de 15 cm de long. Testicules de taille adulte Age osseux : 11 ans
	EXAMENS COMPLÉMENTAIRES	17 céto = 5,9 mg/24 h 17OH = 7,9 mg/24 h Test à la métopyrone : 17 OH = 20,6 mg/24 h le 2e jour PBI : 3 µg/100 ml. Fixation Iode : 6e h = 31% 24e h = 33 % FSH urinaire = 12 US/24 h Biopsie testiculaire = présence d'une spermatogénèse
	RADIOGRAPHIES	Importantes Calcifications de la région supra-orbitaire

1.2.1.3. Summers, 1968 ; tuberculose pulmonaire et méningée à six ans.

La puberté se produit normalement à dix ans, mais une aménorrhée survient dix mois plus tard.
La patiente consulte à l'âge de vingt ans. On note alors une petite taille : 145 cm. Des cycles artificiels sont entrepris avec succès. A vingt ans la malade présente un épisode d'insuffisance surrénale aiguë qui motive la réalisation d'un bilan.
Les dosages établissent alors l'origine haute de l'insuffisance surrénalienne (absence d'augmentation du taux des 17 O.H. au cours du test à la métopyrone, mais bonne réponse après A.C.T.H.).
Le taux de thyroxine plasmatique est bas et la fixation thyroïdienne à la quatrième heure passe de 11 % à 29,2 % après injection de dix unités de T.S.H.
Le taux des gonadrotrophines urinaires totales est inférieur à trois unités internationales par vingt quatre heures.
Des calcifications suprasellaires apparaissent sur la radiographie du crâne.
Un traitement à la cortisone et à la thyroxine est commencé.

[illegible]	AGE	6 ans
	[illegible] ASSOCIEE	[illegible] pulmonaire
	TRAITEMENT	STREPTOMYCINE pendant 2 ans
[illegible]	TABLEAU CLINIQUE à 20 ans	Amenorrhée apparue 4 cycles après la puberté Taille = 145 cm. Frottis vaginal = Absence d'imprégnation oestrogénique. Traitement entrepris par des cycles artificiels.
	[illegible]	[illegible]
	EXAMENS [illegible]	cortisol plasmatique = 3,4 et 2,4 µg/100ml à 10H. [illegible] Après ACTH : 17OH à 20,15 mg/24h PBI = 2,9 µg/100ml ; T_4 : 4,3 µg/100ml ; Fixation Thyroïdienne : 4 [illegible] % Après 10U de [illegible] = 29,[illegible] % CUT < 3 US/24h. oestrogènes [illegible] : 16 µg/24h.
	[illegible]	[illegible]
	TRAITEMENT	[illegible]

1.2.1.4. Haslam, 1969:méningite tuberculeuse à six ans et demi ayant laissé comme séquelles des troubles moteurs.

Un retard de croissance est net depuis la guérison de la méningite. Un bilan est fait à l'âge de dix sept ans : il existe alors un diabète insipide, une petite taille (135 cm) et une obésité (42,9 kg). Les organes génitaux sont infantiles.
Le bilan endocrinien ne révèle aucune anomalie des fonctions thyroïdienne et surrénalienne. Par contre les taux d'hormone de croissance sont très bas et non stimulables par l'hypoglycémie insulinique et les gonadotrophines urinaires ne dépassent pas dix unités souris par 24 heures.
Le test de restriction hydrique confirme le diagnostic de diabète insipide par carence en hormone antidiurétique.

Il existe des petites calcifications au dessus de la selle turcique en regard des apophyses clinoïdes antérieures. Sur l'encéphalographie apparaissent une oblitération partielle des citernes de la base, et une amputation du récessus inférieur du troisième ventricule.

Un traitement correcteur du diabète insipide est entrepris par le tannate de pitressine à raison de 2,5 unités tous les trois jours.

MENINGITE TUBERCULEUSE	AGE	6 ans ½
	TRAITEMENT	STRIPTOMYCINE. ISONIAZIDE. P.A.S.
	SEQUELLES	TRoubles moteurs.
ENDOCRINOPATHIE	TABLEAU CLINIQUE	Retard de croissance depuis la guérison de la méningite tuberculeuse. Bilan fait à 17 ans. Taille : 135 cm. Poids = 42,9 kg. Segment sup : 66 cm, inf : 69 cm Organes génitaux : Verge : 4 x 1,5 cm ; Testicules : 2 x 1 x 1 cm Absence de pilosité pubienne, faciale, axillaire. obésité prédominante sur le tronc.
	EXAMENS COMPLEMENTAIRES	Densité urinaire = 1000-1004 Volume urinaire : 8 à 10 l/24h. Après 10h de restriction Hydrique { osmolarité plasm = 296 mosm/l ; osmolarité urin = 117 mosm/l PBI = 6,8 µg/100ml. Fixation Thyroïdienne : 6 h = 11,5 % ; 24 h = 22,8 %. PSH urinaires = 0 et 10 US/24h Age osseux = 7 à 8 ans. Test à la métopyrone — base : 17 cetoms/24h 1,3 ; 1er jour : 5 ; 2e jour : 5,4 Dosages de STH sous Hypoglycémie insulinique (0,1 U/kg IV) — minutes : 0, 30, 60 ; glycémie mg/100ml : 92, 22, 58 ; STH mµg/ml : 2,9, 2,9
	RADIOGRAPHIE	Petites calcifications au dessus de la selle turcique. Oblitération partielle des citernes de la base. Le recessus inférieur du 3e ventricule apparaît effacé
	TRAITEMENT	Tannate de Pitressine : 2,5 U tous les 3 jours.

1.2.1.5. Olinsky, 1970 : tuberculose pulmonaire et méningée à un an .

A l'âge de deux ans et demi apparaissent un développement des seins et une pilosité pubienne. Des menstruations se produisent régulièrement tous les 29 - 31 jours.

La fonction thyroïdienne est normale. Les gonadotrophines urinaires totales sont élevées (12 et 24 unités souris/24 h).

Aucune anomalie n'est décelée au cours du bilan neuro-radiologique.

MÉNINGITE TUBERCULEUSE	AGE	1 an
	Maladies Associées	Tuberculose pulmonaire
	Traitements	Rifampicine : 15mg/kg/jour ; Streptomycine : 20mg/kg/jour ; Pyrazinamide : 30mg/kg/jour
	Séquelles neurologiques	quadriplégie ; Atrophie optique bilatérale bordée.
ENDOCRINOPATHIE	TABLEAU CLINIQUE	* 2 ans 6 mois développement des seins et apparition d'une pilosité pubienne. Survenue de menstruations tous les 29 à 31 jours. Poids = 9,5 kg Taille : 95 cm . Segment Sup : 54,6 cm Seins bien développés Utérus augmenté de volume. Pas de masse abdominale
	EXAMENS COMPLEMENTAIRES	PBI : 6 µg/100 ml FSH urinaire : 41 et 24 UI/24 h 17 Cétos : 1,2 mg/24 h 17 OH : 2,3 mg/24 h Frottis vaginaux montrant une imprégnation oestrogénique
	ANGIOGRAPHIE	Radiographie simple sans lésion notable Encéphalographie gazeuse normale

1.2.1.6. Sherman, 1971 : tuberculose pulmonaire et méningée à trois ans et demi.

Le diabète insipide se manifeste à dix ans; mais ce n'est qu'à dix sept ans que le patient est hospitalisé. Le tableau clinique comprend alors : un diabète insipide, une petite taille, une obésité, et une absence de développement sexuel. Les organes génitaux sont infantiles et la surcharge pondérale est principalement localisée au niveau du tronc.
Le test de restriction hydrique sur quatorze heures confirme le diabète insipide.
Le taux de l'hormone de croissance reste stable et inférieur à 2 ng/ml au cours de la stimulation par l'hypoglycémie insulinique. Les gonadotrophines plasmatiques sont très basses même après administration de clomifène*.
Les fonctions thyroïdienne et surrénalienne sont normales.
La biopsie testiculaire montre des tubes séminifères petits correspondants au stade prépubertaire.
Au bilan radiologique on observait des calcifications suprasellaires au-dessus et en arrière du dorsum sellae. Le remplissage des citernes suprasellaires et des sillons interhémisphériques se faisait mal lors de l'encéphalographie gazeuse; la partie supérieure des calcifications était en contact direct avec le tuber cinéreum.

Le traitement substitutif comprenait d'une part une injection de cinq unités de tannate de pitressine toutes les 48 heures, d'autre part une injection par semaine de 10.000 unités de gonadotrophines chorioniques.

*CLOMID.

MENINGITE [illegible]	AGE	3 ans et demi
	ATTEINTES [illegible]	Miliaire tuberculeuse. Adénopathies trachéo-bronchiques
	TRAITEMENT	STREPTOMYCINE IM et intra-rachidienne. Isoniazide.
	TABLEAU CLINIQUE	A 10 ans apparition d'un diabète insipide [illegible] [illegible] Organes génitaux : Verge = 2,5 cm. Testicules : [illegible] cm. obésité [illegible].
ENDOCRINOPATHIE	EXAMENS COMPLEMENTAIRES	Age osseux = 15 ans ½ ± 13 mois Après 14 heures de restriction hydrique : { osmolarité plasm. = [illegible] mosm/l ; osmolarité urinaire = [illegible] mosm/l } [illegible] [illegible] 17 OH mg/24h 16 [illegible] [illegible] Dosages de STH sous hypoglycémie insulinique (0,1 /kg) temps minutes glycémie [illegible] 0 [illegible] [illegible] 30 [illegible] [illegible] 45 [illegible] [illegible] [illegible] LH [ng/ml. LKA 907] = < 2 FSH [ng/ml. LKA 907] = [illegible] Biopsie testiculaire : absence de spermatogénèse.
	[illegible]	Petites calcifications au dessus et au [illegible] [illegible] des citernes supra-[illegible] [illegible] [illegible]
	[illegible]	[illegible] de [illegible] [illegible]

1.2.1.7. Bartsocas, 1973.

Cette publication rapporte deux observations.

Observation 1 : tuberculose méningée à trois ans.

Neuf mois plus tard apparaît un diabète insipide; il est traité par le tannate de pitressine.
La méningite se manifeste de nouveau à quatre ans et neuf mois. On note alors sur la radio de la selle turcique une calcification située au-dessus des apophyses clinoïdes postérieures.
Le retard statural devient manifeste à l'âge de huit ans.
Le malade est hospitalisé à douze ans et demi. Il est alors petit (126,5 cm), obèse (38,5 kg), et ne présente aucun signe pubertaire.
Les fonctions thyroïdienne et surrénalienne sont normales.
Les taux d'hormone de croissance sont très bas et non stimulables par l'hypoglycémie insulinique.
Un traitement par l'hormone de croissance humaine est entrepris à raison de 2 mg en intra-musculaire trois fois par semaine. En treize mois la taille s'accroit de 8 cm.

Observation 2 : tuberculose méningée à deux ans et trois mois.

A neuf ans et demi se manifeste un diabète insipide; le retard de croissance est déjà important.
Un bilan est fait à quinze ans : le malade présente une petite taille (125 cm), une obésité (37,5 kg) et une absence de développement sexuel.
Le bilan endocrinien révèle des déficits en hormone de croissance, en hormone antidiurétique et en gonadotrophines.
Trois petites calcifications situées au niveau du tube occipital sont visibles sur la radiographie crânienne.
Un traitement substitutif est appliqué: tannate de pitressine à raison de trois unités tous les trois jours au début, ensuite hormone de croissance humaine à raison de 2 mg en injection trois fois par semaine.
Après traitement par le tannate de pitressine la taille augmente de 3 cm en 9 mois et sous Hormone de croissance humaine de 8,1 cm en 6 mois.

MENINGITE TUBERCULEUSE	AGE	3 ans
	TRAITEMENT	Isoniazide et STREPTOMYCINE pendant 1 an. Rechute de la méningite à 4 ans 9/12. Nouveau Traitement par STREPTOMYCINE 1m et diaminopyridienne, Isoniazide, PAS, PYRAZINAMIDE.
	SEQUELLES	Scotome du champ temporal de l'oeil gauche.
ENDOCRINOPATHIE	TABLEAU CLINIQUE	A 5 ans et 3 mois apparition d'un diabète insipide traité par Tannate de Pitressine 2,5 U tous les jours. A 8 ans Retard de croissance manifeste A 12 ans 1/2 : Taille 126,5 cm . Poids : 38,5 kg . Pas de Signes de Puberté.
	EXAMENS COMPLEMENTAIRES	Age osseux : 11 ans 1/2 PBI = 5,6 Mg /100 ml 17 céto stéroïdes : 4,3 mg /24 h. 17OH stéroïdes : 4,4 mg/24 h. oestrogènes totaux : 15 Mg /100 ml Dosages de S.T.H sous Hypoglycémie insulinique (0,15 U /kg IV) x2 :

t = Minutes	glycémie mg/100ml	STH ng /ml
0	82	1
20	44	2
30	44	1

	RADIOGRAPHIE	Calcification en reg apophyses clinoïdes postérieures découvertes à l'âge de 5 ans.
	TRAITEMENT	Tannate de Pitressine : 2,5 U tous les jours Hormone de croissance humaine : 2 mg IM 3 fois par semaine. gain de 8 cm en 13 mois

TABLEAU XII : BARTSOCHS 1973 . Observation n° 2

MENINGITE TUBERCULEUSE	AGE	17 mois
	TRAITEMENT	ISONIAZIDE et P.A.S. pendant 1 an, PREDNISONE et STREPTOMYCINE pendant 1 an.
ENZOCRINOPATHIE	TABLEAU CLINIQUE	A 8 ans 1/2 , diabète insipide et retard de croissance A 15 ans Taille 125 cm - Poids : 37,5 kg . Pas de développement sexuel.
	EXAMENS COMPLEMENTAIRES	AGe osseux : 10 ans 1/2 Thyroxine plasmatique : 19,7 µg/100 ml oestrogènes urinaires totaux : < 10 µg/24h LH urinaire < 25 µ/24h Densité urinaire : 1005 à 1008. Cortisol plasmatique à 8h - 3,5 µg/100 ml Test à la métopyrone (250 x 6) : 17 céto : base = 0 1er jour = 0 2e j. 2,8 mg/24h Après ACTH : (25 x 3) = 17 céto = 4,6 mg/24h STH sous Hypoglycémie insulinique (0,15 U/kg) x 2 : temps = minutes / glycémie (mg/100 ml) / STH ng/ml 0 / 64 / 3 30 / 16 / 1,5 60 / 24 / 2
	RADIOGRAPHIE	Trois petites calcifications en regard du lobe occipital
	TRAITEMENT	Tannate de Pitressine : 3 unités tous les 8 jours. Hormone de croissance humaine : 2 mg IM 3 fois par semaine gain de 11,1 cm en 15 mois

1.2.2. DISCUSSION

La plus fréquente des séquelles métaboliques et nutritionnelles est, sans conteste, l'obésité simple, isolée. Notre étude n'en rapporte aucun cas, les publications analysées ne concernant que des tableaux cliniques pluriendocriniens. Néanmoins l'obésité est retrouvée six fois sur les onze observations, associée à d'autres troubles.
Il faut consulter d'autres auteurs pour décrire cette obésité et avoir une idée de sa fréquence.
Bernheim et ses collaborateurs ont observé dans 5 % de leurs cas des obésités simples et isolées plus ou moins transitoires (Danon-Boileau, 1956).
Wasz-Höckert et Donner, en 1962, sur une population de cent trois enfants guéris de méningite tuberculeuse notaient trois obésités : deux garçons et une fille dont les surcharges atteignaient respectivement 45 %, 30 % et 22 %. Aucun autre trouble endocrinien n'était associé et il n'y avait pas de calcifications intracrâniennes.
Todd et Neville, en 1964, étudièrent le poids et la taille de quarante six enfants âgés de moins de seize ans et guéris de méningite tuberculeuse. Les mesures transcrites sur des courbes standards se répartissaient dans une zone ne dépassant pas plus ou moins deux écarts types par rapport à la moyenne. cependant ils remarquèrent un appétit excessif chez certains patients.
Lorsque l'obésité est présente de façon isolée, elle est le plus souvent généralisée, harmonieuse, et disparait habituellement dans les années qui suivent la guérison (Danon-Boileau, 1956).

Le trouble que l'on rencontre le plus fréquemment associé à l'obésité est sans nul doute l'hypogonadisme. Classiquement, une obésité conjuguée à un infantilisme génital complet et définitif, chez un adolescent ou un adulte jeune, consécutive de lésions hypophysaires ou hypothalamiques, définissait le syndrôme adiposo-génital de Babinsli-Froelich.
C'est Babinski qui, en 1900, décrivit le cas d'une fille de dix sept ans présentant une obésité, un retard pubertaire, un diabète insipide et des signes de tumeur intracrânienne, le tout en rapport avec un crânio-pharyngiome.
Puis en 1901 Froelich rapporta également le cas d'un garçon de quatorze ans atteint d'une tumeur hypophysaire responsable d'un hypogonadisme, d'une obésité et d'une cécité par lésion des nerfs optiques.
Depuis ces deux premières descriptions le syndrôme adiposo-génital est resté une entité bien définie, mais rare, qui exclut les cas beaucoup plus fréquents d'obésité chez des sujets dont la puberté n'est que retardée dans des limites physiologiques et qui ne manifesteront à l'âge adulte aucun déficit génital.
D'autres symptômes évocateurs d'une atteinte hypothalamo-hypophysaire peuvent se rencontrer en particulier un retard de croissance et un diabète insipide.

Les lésions responsables de ce syndrôme sont de nature variable. Il s'agit avant tout des tumeurs hypophysaires ou supra-hypophysaires, mais également des processus inflammatoires tels que les encéphalites, la tuberculose...
En fait une obésité peut accompagner les diverses formes d'hypogonadismes et dans le cas des hypogonadismes hypogonadotrophiques aussi bien les formes avec insuffisance staturale que les formes avec grande taille. Aussi pour certains auteurs il n'y a plus guère lieu de considérer le syndrôme adiposo-génital comme une entité nosologique particulière.
Notre étude rapporte quatre cas de syndrome de Babinski-Frœlich : trois patients âgés de dix sept ans et un âge de dix neuf ans. Chacun d'entre eux présentait une obésité caractéristique prédominante au niveau du tronc. Un retard de croissance était manifeste chez trois de ces patients et dans deux cas une exploration de la fonction somatotrope avait été pratiquée révélant des taux d'hormone de croissance très bas et non stimulables par l'hypoglycémie insulinique.L'hypogonadisme était authentifié dans trois cas par la persistance d'organes génitaux de type infantile.(l'autre malade avait déjà bénéficié d'une androgenothérapie). La biopsie testiculaire faite dans trois cas montrait l'absence totale de spermatogenèse.
L'origine hypothalamo-hypophysaire de ces troubles pouvait être suspectée puisqu'en dépit du retard de croissance l'âge osseux était atteint dans trois cas (l'autre cas présentait un retard de croissance très important avec pour un âge chronologique de dix sept ans un âge osseux égal à 7 - 8 ans). De plus le taux des gonadotrophines urinaires totales était très bas, voisin du taux prépubertaire.
Un diabète insipide était retrouvé deux fois associé aux autres troubles et était traité par le tannate de pitressine.
Un des patients présentait un déficit thyroïdien.
Le siège hypothalamique des lésions anatomiques pouvait être présumé du fait de la présence chez tous les patients de calcifications suprasellaires et de l'oblitération partielle des citernes de la base révélée deux fois par l'encéphalographie gazeuse.

Toutefois une absence de puberté peut être retrouvée en dehors du cadre du syndrôme adiposo-génital. Todd et Neville en rapportent deux cas, l'un à vingt ans, l'autre à quinze ans et demi ; aucune précision supplémentaire n'est fournie par ces auteurs.
Il faut rapprocher du tableau d'hypogonadisme les cas d'aménorrhée secondaire. Ce désordre endocrinien souligne le caractère évolutif et dissocié des séquelles endocriniennes. En effet, le fait que la puberté se fasse normalement n'exclut pas la possibilité d'une insuffisance gonadique secondaire ultérieure.

D'autres fonctions hypothalamo-hypophysaires peuvent être touchées : nous rapportons un cas d'insuffisance surrénale et deux cas d'insuffisance thyroïdienne. Certains auteurs mentionnent même la possibilité d'un syndrome de type Cushing (Jambon, 1951).

Plus fréquent est le retard de croissance noté six fois dans les publications étudiées. Les dosages d'hormone de croissance donnés dans quatre cas sont très bas et non stimulables par l'hypoglycémie insulinique.
Bartsocas relate le succès d'un traitement par l'hormone de croissance humaine chez deux enfants âgés de douze ans et demi et de quinze ans présentant des déficits en hormone somatotrope et [illegible] thyréotrope ainsi qu'un retard pubertaire. Chez [illegible] ce dernier était lié au seul retard de [illegible] puisque les âges osseux n'étaient respectivement [illegible] et demi et de onze ans et demi ; [illegible] l'hormone de croissance humaine [illegible] développement pubertaire.

Comme on le voit ces séquelles endocriniennes peuvent intéresser [illegible] du système hypothalamo-hypophysaire [illegible] l'une de ses fonctions. Le siège exact des [illegible] est difficile à préciser par les explorations endocriniennes courantes. [illegible] l'utilisation des "releasing factors" pourrait aider à situer le niveau de l'atteinte de [illegible] plus précoce lorsqu'une anomalie de sécrétion est présente.

En effet la découverte de la synthèse récente de deux hormones hypothalamiques, d'une part le facteur de libération de la corticostimuline (F.S.H.) et d'autre part le facteur de libération des gonadostimulines (L.H. - F.S.H./R.H.) ont permis de progresser dans l'exploration de la fonction hypothalamique.

Le syndrome de puberté précoce est rapporté deux fois. Cette anomalie est peu fréquente par rapport aux autres troubles.
Borbet répertorie trois cas de puberté précoce, tous chez des filles, sur cent un enfants guéris de méningite tuberculeuse.
Donner et Wasz-Hockert, étudiant les séquelles neurologiques de cent trois enfants, ne relataient qu'un seul cas de puberté précoce chez une fille de huit ans.

Les pubertés précoces peuvent être réparties en deux groupes :
- les fausses pubertés précoces en rapport avec un trouble primitif des gonades ou des surrénales.
- les vraies pubertés précoces caractérisées par la sécrétion prématurée d'hormones gonadotropes par le système hypothalamo-hypophysaire (lesquelles peuvent être dosées dans les urines).

Dans le premier groupe on observe uniquement l'apparition de caractères sexuels secondaires, alors que dans le second les gonades deviennent matures, la puberté s'installant normalement et complètement, simplement en avance sur sa date d'apparition normale.

En ce qui concerne leur étiologie, les vraies pubertés précoces peuvent également être classées en deux groupes :

celles qui sont idiopathiques, plus souvent retrouvées chez la fille

. celles qui sont dues à une lésion cérébrale, plus fréquentes chez le garçon.

Dans ce second groupe, la nature de la lésion est variable, mais son point d'impact est le plus souvent hypothalamique. C'est ainsi qu'il peut s'agir de tumeurs, d'encéphalites, ou de séquelles de méningites tuberculeuses.

Dans les deux cas rapportés présentement, la méningite s'est déclarée très tôt à huit mois et à un an et l'atteinte tuberculeuse a été pluriviscérale. Par ailleurs, et ceci est [illegible] à rattacher à la précocité de survenue de la méningite, c'est dans ces deux cas que les séquelles [illegible] les plus graves. Le délai qui a séparé la méningite de la puberté précoce a été de dix huit mois pour l'un et de huit ans pour l'autre.

La puberté a été [illegible], harmonieuse et complète dans les deux cas [illegible] de façon simultanée les secteurs [illegible]. Des règles étaient apparues chez [illegible] spermatogenèse active existait chez le garçon.

[illegible] statural était caractéristique dans un des cas [illegible] l'âge osseux était en avance de deux ans sur l'âge chronologique.

Les dosages hormonaux confirmaient l'origine centrale de la [illegible] de l'augmentation des gonadotrophines [illegible] indiquant même l'achèvement de la maturation pubertaire.

Des [illegible] n'étaient décelées que chez un seul [illegible] sous la forme d'importantes calcifications de la région [illegible]. Dans l'autre cas, l'encéphalographie gazeuse elle-même était normale, ne permettant pas d'apprécier, à postériori, la souffrance cérébrale qui avait [illegible].

En résumé [illegible] tableaux de vraies pubertés précoces [illegible] pathologique que leur survenue prématurée [illegible] des lésions cérébrales [illegible] une méningite tuberculeuse.

Le diabète insipide est une séquelle endocrinienne qui n'est pas exceptionnelle. Il apparaît quatre fois dans les publications [illegible] plus l'observation que nous relatons. [illegible] la preuve qu'il s'agit bien de vrais diabètes insipides par carence en hormone antidiurétique. Or cette preuve ne nous est fournie que trois fois par l'épreuve de [illegible] hydrique. Dans les deux autres cas [illegible] détail de l'observation concernant [illegible], mais nous savons que ces deux patients [illegible] succès par le tannate de pitressine.

Certains auteurs, à l'occasion d'une compilation portant sur onze cas de la littérature, avaient remarqué que le diabète insipide survenait soit au cours même de la méningite soit après la guérison mais jamais dans un délai supérieur à trois ans.
Dans les cas qui sont rapportés ici, aucun diabète insipide n'est apparu de façon concomitante de l'atteinte méningée et le délai de survenue du diabète insipide va de neuf mois à douze ans après la guérison de la méningite.
Dans deux cas le diabète insipide a été le premier symptôme apparu. Chez tous les autres patients, en même temps que se manifestait le diabète insipide, on notait un retard de croissance, une obésité et dans deux cas une absence de développement sexuel.
Le diabète insipide n'est jamais resté un trouble isolé ; le tableau clinique, s'il n'était pas d'emblée pluriglandulaire, se complètait ultérieurement.
La méningite tuberculeuse est survenue à un âge variable allant de vingt sept mois à six ans et demi. Le traitement associait dans quatre cas izoniaside et streptomycine ; une seule fois il comportait des corticoïdes.
Un seul patient présentait des séquelles neurologiques importantes. L'ampleur du diabète insipide est difficile à apprécier, dans deux cas la diurèse atteignait 8 à 10 litres par 24 heures.
Les trois épreuves de restriction hydrique ont été faites sur six heures, dix heures, et quatorze heures. Elles se révèlent toutes largement positives pour affirmer un vrai diabète insipide, l'osmolarité uminaire restant toujours largement inférieure à l'osmolarité sanguine.
Des calcifications intracraniennes sont présentes dans tous les cas rapportés. Quatre fois elles sont situées dans la région sellaire et une fois elles se projettent au niveau du lobe occipital.
L'encéphalographie gazeuse faite chez trois patients montre à chaque fois une oblitération partielle des citernes de la base associée dans un cas à une légère dilatation du système ventriculaire. Un traitement au tannate de pitressine a été appliqué avec succès sur quatre patients.
Dans l'observation que nous rapportons la malade a été mise au chlorpropamide*, moyennant une surveillance étroite de la gycémie.

Les rapports entre la gravité de l'atteinte méningée et la survenue possible de désordres endocriniens ne peuvent être appréciés dans cette étude, eu égard au manque d'informations sur la méningite tuberculeuse.

Néanmoins des séquelles neurologiques importantes ne sont retrouvées que trois fois associées aux anomalies endocriniennes.
Rien dans le cours de l'affection ne permet de prévoir l'apparition et la variété de séquelles endocriniennes ultérieures.

*DIABINESE.

De même [illegible] de la thérapeutique ne peut être appré
ciée ici. [illegible] sche, les calcif[illegible]
sont-elle[illegible] ristiques de ces séquelles [illegible]
Lorber [illegible] calcifications chez 2[illegible] % des 610
guéri[illegible] tuberculeuse qu'il [illegible]
ans apr[illegible] adie.
En 196[illegible] Wasz-Höckert répertorièrent les anomalies
radiolog[illegible] niveau du crâne chez [illegible]
de méni[illegible] rculeuse. L'examen avait été pratiqué de
six à do[illegible] demi après la maladie. Vingt six patients
étaient [illegible] de calcifications intracrâniennes, parmi
lesquels [illegible] présentaient des plages calcifiées étendues
et no[illegible] siège des calcifications était le plus
souvent [illegible] au crâne, soit médian, soit latéral. Par
c[illegible] ne retrouvèrent ces calcifications
chez aucun [illegible] quatre sujets ayant présenté des séquelles
endocrin[illegible]
Pour Todd [illegible] ille, des calcifications de la base du
crâne étaient présentes chez vingt et un des soixante cinq
malades gu[illegible] de méningite tuberculeuse, soit une fréquence
de 32 %.
Certains f[illegible] semblent être corrélatifs de la présence
des calcifications : l'âge du sujet au moment de la méningi-
te, son état clinique et la gravité de l'atteinte méningée
au moment de l'admission, l'existence ou non de convulsions,
l'importance des séquelles neurologiques. Pour beaucoup
de malades l'existence de ces calcifications reflète la
sévérité de l'atteinte méningée initiale.
Par contre, le traitement ne semble jouer aucun rôle.
En ce qui concerne les séquelles endocriniennes, elles
s'accompagnent avec une grande fréquence de calcifications
de la région suprasellaire . Dans notre étude nous les
avons notées huit fois. Le plus souvent elles se présentent
sous la forme d'un pointillé situé au-dessus de la selle
turcique soit en avant dans le plan des apophyses clinoï-
des antérieures, soit en arrière au-dessus du dorsum sellae.
Dans un cas [illegible] encéphalographie gazeuse a permis de les
situer précisément en contact même du tuber cinereum.
Comme nous le verrons plus loin, on peut penser que ces
calcifications jouent un rôle dans la genèse des troubles.

1.2.3. [illegible] LESIONS ANATOMIQUES AU COURS DES MENINGITES TUBERCULEUSES.

Avant l'ère thérapeutique la méningite tuberculeuse abou-
tissait [illegible] à la mort.
L'atteinte méningée est toujours secondaire à une autre
localisation. Le plus souvent il s'agit d'un foyer de primo-
infection [illegible] général complexe ganglio-pulmonaire chez un
enfant ou un adulte jeune. Parfois elle succède à un foyer
secondaire [illegible] ceci plus particulièrement chez l'adulte.
Il s'agit [illegible] lepto-méningite dont l'inoculation s'est
faite par [illegible] d'un foyer tuberculeux juxta-méningé, sou-
vent cortical supérieur, lui-même d'origine hématogène.

La méningite seule peut être la seule localisation de cette dissémination ou bien celle-ci peut être diffuse réalisant une tuberculose miliaire généralisée.
Les descriptions anatomiques classiques antérieures à l'ère des antibiotiques ont été établies à partir des formes diffuses les plus coulantes, qui entraînaient la mort en trois ou quatre semaines. Le processus inflammatoire atteint les méninges, les vaisseaux, et le parenchyme cérébral. L'infiltration méningée prédomine à la base du cerveau dans la région opto-pédonculaire et dans les vallées sylviennes. Le développement des lésions peut aller, à la base du cerveau, jusqu'à réaliser un cloisonnement basilaire : l'exsudat épais forme un véritable manchon fibreux qui enserre le chiasma, les pédoncules, le tronc cérébral et les nerfs crâniens ; il s'étend plus ou moins dans les vallées sylviennes et en profondeur le long des espaces périvasculaires bloquant ainsi l'écoulement du liquide cephalo-rachidien.
A la convexité le cerveau est hyperhémié. Les ventricules sont légèrement dilatés et leurs parois sont le siège d'une épendymite granulaire.

L'atteinte vasculaire est toujours présente. Certains vaisseaux atteints de panartérite sont sans lumière, d'autres restés perméables sont engainés d'un large manchon inflammatoire.

Le parenchyme cérébral peut être atrophique du fait d'une dilatation ventriculaire, ou être altéré par des lésions ischémiques d'origine artérielle, surtout au niveau des pôles frontaux, des vallées sylviennes et des noyaux gris de la base.

Le traitement antibiotique conduit le plus souvent à la guérison, mais certaines modifications apparaissent dans la morphologie et dans l'évolution des lésions.
Les réactions exsudatives s'effacent rapidement et apparait une proportion élevée de formations fibreuses et folliculaires. Le parenchyme qui entoure les follicules est remanié, dense, et scléreux.
Les antibiotiques accélèrent la formation de foyers fibreux, et par là, la cicatrisation.
Les lésions sont plus limitées, la méninge de la convexité reste souvent intacte.
Les phénomènes productifs ayant pris le pas, il existe une gangue méningée basilaire plus ou moins lardacée, dans les citernes de la base, autour du chiasma, et dans les vallées sylviennes. On conçoit qu'il puisse apparaitre, dans ces conditions, un blocage du liquide céphalo-rachidien.
L'hydrocéphalie est constante, soit globale, soit asymétrique du fait d'une zone de ramollissement localisé ; mais elle pourra se résorber ultérieurement.
On rencontre surtout d'importantes altérations vasculaires qui touchent veines et artères. Elles sont responsables d'une grande partie des infarcissements hémorragiques et des ramollissements qui atteignent avec prédilection le

bord supérieur de la vallée sylvienne et les noyaux gris centraux.
Les séquelles sont impûtables, pour une grande part, aux lésions cicatricielles. Au niveau des citernes de la base on peut voir un feutrage dû à une arachnoïdite chronique avec parfois constitution de pseudo-kystes arachnoïdiens et d'un voile collagène unissant les vaisseaux entre eux. Une hydrocéphalie évolutive peut persister ou bien il peut s'agir d'une simple déformation du troisème ventricule qui apparait allongé et rectangulaire.
Au niveau du parenchyme cérébral se retrouvent des cicatrices de ramollissements vasculaires cérébraux.

Il faut enfin complèter ce tableau par la présence éventuelle de calcifications qui représentent un mode évolutif fréquent de toutes les lésions tuberculeuses et en particulier du caseum.

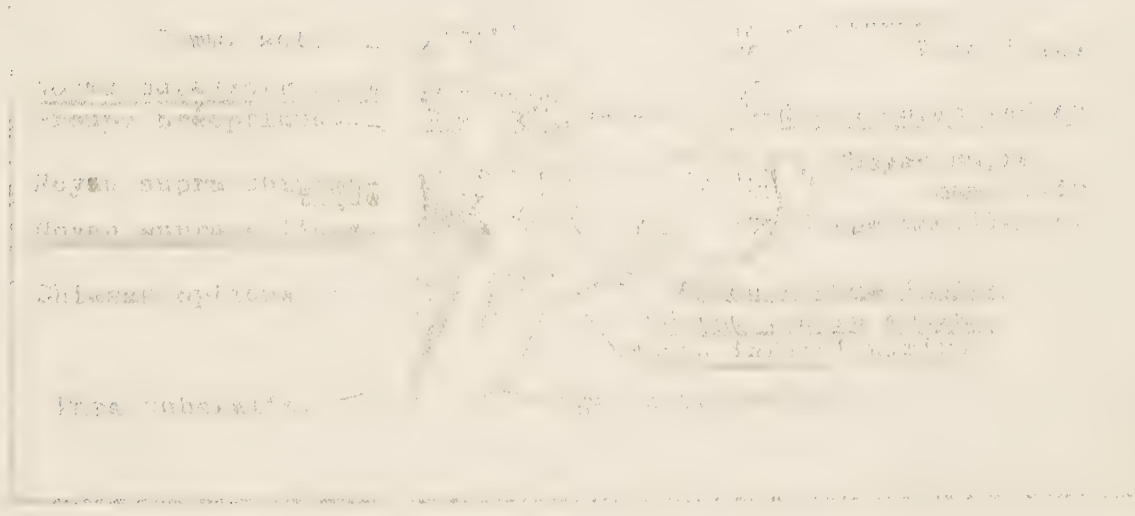
Quant à la tuberculose hypophysaire, il semble qu'elle soit rare et son diagnostic peu fréquent est rarement confirmé par une vérification anatomique. Elle peut apparaitre isolément ou s'associer à une tuberculose méningée.

2.PATHOGENIE DES TROUBLES ENDOCRINIENS.

2.1.Rappel physiologique sur le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Le système hypothalamo-hypophysaire joue un rôle fondamental dans la régulation des glandes endocrines.
La participation du système nerveux au contrôle des sécrétions pituitaires est connue depuis déjà plusieurs années; mais grâce à de récents travaux anatomiques,histologiques,et histo-chimiques, la connaissance des structures principales du diencéphale permet de mieux comprendre les mécanismes de contrôle de la sécrétion hypophysaire par l'hypothalamus.En particulier l'isolement et la synthèse des neuro-hormones spécifiques ont permis des progrès considérables dans l'étude des relations hypothalamo-antehypophysaires.
Dans ce chapitre nous essaierons de comprendre le fonctionnement du système hypothalamo-posthypophysaire puis celui du systèmehypothalamo-antehypophysaire.

L'appareil hypothalamo-posthypophysaire est un ensemble fonctionnel qui comprend: la post-hypophyse, la tige pituitaire et les noyaux hypothalamiques.Ces derniers, au nombre de deux, sont situés de part et d'autre de l'infundibulum du troisième ventricule, au dessus du chiasma optique et portent les noms de noyaux supra-optiques et noyaux para-ventriculaires.Ils sont réunis à la post-hypophyse par le tractus supra-optico-hypophysaire.
Toute une série d'expériences démontrent que l'hormone antidiurètique est secrétée au niveau de l'hypothalamus et stockée dans la post-hypophyse.Grâce à des études histo-chimiques, des granules de secrétion ont pu être repérés dans les noyaux supra-optiques et para-ventriculaires et suivis dans leur cheminement le long du tractus supra-optico-hypophysaire jusqu'à leur accumulation dans la post-hypophyse.
Il existe donc une unité fonctionnelle représentée par les noyaux supra-optiques et para-ventriculaires, le faisceau supra-optico-hypophysaire et le lobe postérieur de l'hypophyse.Les fibres amyéliniques émanant des noyaux hypothalamiques passent par la tige pituitaire et vont former un faisceau enserrant les pituicytes.
L'action essentielle de l'A.D.H. est de modifier la réabsorption d'eau par le rein en fonction de l'état d'hydratation interne.L'action rénale de la vasopressine peut se résumer en disant que cette hormone favorise la réabsorption facultative de l'eau dans le segment distal du tube rénal.Elle rend ainsi la clearance de l'eau libre négative et permet l'émission d'une urine hypertonique.
Des travaux récents, in vitro, permettent de comprendre de façon plus précise le mécanisme d'action de l'A.D.H. :elle se fixe sur la membrane cellulaire des cellules réceptrices et provoque,au niveau de sites spécifiques,l'activation du système adénylcyclase-A.M.P. cyclique qui,lui-même,induit des modifications de la perméabilité de la membrane cellulaire par le biais d'une augmentation du diamètre des pores des membranes cellulaires.
L'hormone antidiurétique est secrétée sous le contrôle de quatre types de facteurs: osmotiques, volumétriques, thermiques et neuro-végétatifs.Les plus importants sont les facteurs osmotiques.Toute augmentation de la pression osmotique extra-cellulaire déclenche une secrétion d'A.D.H. .Ce système de régulation se fait par l'intermédiaire d'osmo-récepteurs hypothalamiques sensibles aux variations de l'osmolarité du liquide qui les entoure.



D'après le Pr GIROD

Les facteurs volumétriques sont représentés par les variations du volume sanguin central; par exemple l'hypovolémie stimule la sécrétion.

L'antehypophyse n'est plus le chef d'orchestre endocrinien qu'il était classique de décrire.L'impossibilité de mettre en évidence des connexions nerveuses avec les centres situés au dessus avait jusqu'à ces dernières années conduit à lui reconnaître une autonomie totale. Mais depuis la découverte de la neuro-endocrinologie le problème s'est trouvé déplacé au niveau de l'hypothalamus.
L'hypothalamus est limité en avant par le chiasma optique, en arrière par un plan passant par le sillon de Monro et les segments antérieurs du corps strié, latéralement par un plan passant par la capsule interne.La partie inférieure qui constitue l'infundibulum tubérien se prolonge par la tige pituitaire.
L'hypophyse est située dans la selle turcique du sphénoïde sous la base du cerveau.Elle se compose de deux parties accolées mais différentes: la post-hypophyse formée par le lobe postérieur et la tige pituitaire, et l'adénohypophyse composée elle-même de l'antehypophyse et du lobe intermédiaire.

Des expériences stéréotaxiques de destruction et de stimulation ont permis de délimiter, à son niveau, des zones chargées chacune du contrôle d'une fonction hormonale périphérique.
Ces differentes zones, composées d'amas cellulaires neuro-secréteurs différents appelés noyaux, sont au nombre de trois:

.l'hypothalamus antérieur: noyaux supra-optiques et para-ventriculaires;

.l'hypothalamus médian: noyaux dorso- et ventro-médians, noyaux arqués;

.l'hypothalamus postérieur: noyaux prémamillaires.

Ces noyaux élaborent des neuro-hormones spécifiques contrôlant la secrétion hypophysaire;mais aucune structure nerveuse responsable spécifiquement de la synthèse de tel ou tel facteur n'a pu être individualisée.Il s'agit de zones délimitées par des expériences de stéréotaxie.
De ces noyaux partent des axones qui peuvent accéder directement aux cellules hypophysaires (c'est le cas des fibres du tractus supra-optico-posthypophysaire) ou se terminer dans l'éminence médiane.
Dans ce dernier cas, la totalité des informations que transportent ces neuro-hormones est ensuite véhiculée jusqu'à l'antehypophyse par un système vasculaire représenté par le système porte hypothalamo-antehypophysaire.
Ce dernier nait d'un réseau de capillaires hypothalamiques développés au contact des terminaisons nerveuses axonales.Ce plexus capillaire primaire se résoud en plusieurs vaisseaux descendant le long de la tige pituitaire et s'épuisant dans le plexus capillaire secondaire au niveau du lobe antérieur de l'hypophyse.
L'expérimentation démontre la trés grande importance physiologique de ce systême vasculaire.La section de la tige pituitaire avec interposition d'un quelconque obstacle empêchant toute revascularisation ultérieure, engendre des perturbations graves et permanentes dans le fonctionnement antehypophysaire.

La connaissance des facteurs hypothalamiques contrôlant la secrétion hypophysaire a été acquise en plusieurs étapes: l'isolement par extraction, puis l'établissement de la formule, enfin la réalisation de la synthèse.
Ces étapes sont plus ou moins avancées selon les secteurs endocriniens mais l'action physiologique de la plupart de ces facteurs est maintenant établie.
Ce sont des polypeptides de petite taille agissant sur des sites récepteurs spécifiques faisant partie de la membrane des cellules hypophysaires et provoquant ainsi la libération des réserves d'hormones.
Il est probable qu'ils interviennent également sur la synthèse hormonale.Leur action est rapide et se fait à doses trés faibles.La fonction somatotrope semble être contrôlée par deux facteurs: un facteur stimulant la secrétion de l'hormone de croissance et un facteur inhibiteur.
Le facteur de contrôle de l'A.C.T.H. est connu depuis 1955.Il agit sur sa libération et sur sa synthèse.On décrit actuellement deux C.R.F. ("corticotrophine releasing factor"),dits alpha et bêta,dont l'activité de libération de l'A.C.T.H. est certaine, mais qui possèdent également après purification, pour l'un une activité pressive, et pour l'autre une activité mélanotrope.
Le facteur de contrôle de la T.S.H. a été le premier à être synthétisé. C'est un tripeptide dont l'injection chez l'homme provoque une

libération très significative de la T.S.H. plasmatique ainsi qu'une élévation concomitante de prolactine.
La synthèse du facteur hypothalamique provoquant l'ovulation a également été réalisée récemment: il s'agit du L.H.R.H..Injecté chez l'homme par voie veineuse, il détermine un pic significatif de L.H. plasmatique ainsi qu'une élévation de F.S.H. mais d'amplitude moindre.
Le contrôle de la sécrétion de L.H. est réalisé par deux zones distintes, l'une assurant une sécrétion permanente (noyau arqué ventro-médian), l'autre responsable de la libération périodique de L.H. (zone supra-chiasmatique).
Certains travaux avaient permis d'isoler et de purifier un facteur spécifique pour le contrôle de la F.S.H. mais sa synthèse n'a pas encore été réalisée.
Des facteurs de contrôle ont également été mis en évidence pour la sécrétion de prolactine et de M.S.H.("Melanocyte Stimulating Hormone).

La régulation du couple hypothalamo-antehypophysaire se fait par plusieurs systèmes.La régulation par le taux des hormones circulantes est la mieux connue; elle agit par un mécanisme comprenant deux circuits:

.le rétrocontrôle long ou rétrocontrôle de la glande cible sur son régulateur; la concentration sanguine d'hormone libre modulant la production de la stimuline hypophysaire homologue;

.le rétrocontrôle court; les hormones antehypophysaires agissant en retour sur les facteurs hypothalamiques.

D'autres afférences qu'hormonales interviennent dans la régulation; il s'agit d'afférences humorales comme le démontre l'action de l'hypoglycémie sur la sécrétion de S.T.H., ou d'afférences nerveuses illustrées par l'action du stress, du sommeil...
Le mode de médiation dans les noyaux hypothalamiques est chimique et les recherches portent actuellement sur l'identification des neuro-amines responsables de l'activation des cellules.

2.2.Essai de recherche sur le mécanisme d'apparition des troubles.

Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer le mécanisme d'apparition des troubles endocriniens.
Les connaissances actuelles, plus approfondies, sur l'anatomie et la physiologie de l'appareil hypothalamo-hypophysaire, nous permettent de localiser plus précisément l'origine des troubles endocriniens observés.En effet, à des anomalies anatomiques de sièges différents correspondent des syndromes endocriniens différents.
Ces lésions peuvent se situer au niveau de l'hypophyse elle-même, de la tige pituitaire, de l'éminence médiane, ou des noyaux hypothalamiques.
La distinction clinique entre syndromes hypothalamique et hypophysaire se révèle difficile par les explorations endocriniennes classiques.
Mais certains facteurs hypothalamiques synthètisés sont maintenant à la disposition des endocrinologistes pour tester directement la fonction antehypophysaire.
Ainsi dans l'observation que nous venons de rapporter, l'exploration endocrinienne a comporté un test au L.H.R.H..Celui-ci nous a permis de soutenir que les lésions se situaient à un niveau supra-hypophysaire.

Pour tous les autres cas rapportés ici, l'origine hypothalamique des troubles ne peut être que présumée en raison notamment de la présence:

.de calcifications supra-sellaires,
.d'un diabète insipide,
.d'un hypopituitarisme dissocié.

La majorité des troubles endocriniens qui ont été observés ne sont apparus que plusieurs années après la méningite tuberculeuse.Dans certains cas ils se sont échelonnés sur de nombreuses années, complètant progressivement le tableau clinique.
Ces faits nous suggèrent que les processus responsables de ces troubles évoluent dans le temps de façon très lente mais certaine, comme le font les phénomènes de cicatrisation.

La participation des calcifications suprasellaires au mécanisme d'apparition des troubles est sans nul doute importante.En effet, nous avons vu qu'elles étaient souvent associées au syndrome endocrinien. Dans un cas, au cours d'une encéphalographie gazeuse, leur siège a même pu être individualisé de façon précise, en contact avec le tuber cinereum.Ces calcifications peuvent parfois refouler en haut le plancher du troisième ventricule.
Quoiqu'il en soit, elles ne sont probablement pas la cause exclusive des troubles_ elles peuvent être absentes_ et même présentes ne sont sans doute pas seules à intervenir.
L'arachnoïdite de la base participe pour une grande part aux lésions cicatricielles.A ce sujet Gilbert-Dreyfus a souligné la fréquence de la méningo-encéphalite basale dans les syndromes endocriniens (Danon-Boileau, 1956).
L'arachnoïdite a été notée dans de nombreux cas sur les encéphalographies gazeuses.Elle peut entrainer des altérations hypophysaires du fait de l'étranglement de la tige pituitaire par une fibrose méningée cicatricielle.

Mais ce sont surtout les lésions vasculaires, particulièrement importantes au cours de la méningite tuberculeuse, qui permettent de mieux saisir le mécanisme d'apparition des troubles.
En effet, les noyaux hypothalamiques sécrétant les neuro-hormones peuvent avoir souffert indirectement de la constitution, à leur niveau,de zones de ramollissement et d'infarctus.Ceci permet peut-être d'expliquer d'une part la diversité et la dissociation des syndromes endocriniens rencontrés, et d'autre part la possibilité de régression spontanée de certains troubles, comme le diabète insipide, par un processus de reperméabilisation ou de vascularisation par des circuits de suppléance.
Par ailleurs les lésions vasculaires sont elles-même à l'origine de beaucoup de séquelles neurologiques.

Enfin un dernier mécanisme entre en jeu dans la genèse des troubles, il s'agit de l'hydrocéphalie, fréquente dans l'évolution de la méningite tuberculeuse.
En particulier la dilatation du troisième ventricule peut avoir occasionné une compression des centres hypothalamiques.

CHAPITRE III : CONCLUSION.

Depuis l'avènement des antibiotiques, la méningite tuberculeuse guérit mais la diminution de la mortalité s'est accompagnée d'une augmentation des séquelles neurologiques.

De plus la surveillance à long terme des enfants guéris de méningite tuberculeuse fait découvrir dans les années qui suivent la guérison la possibilité de séquelles endocriniennes inconnues autrefois du fait du nombre peu important de survivants.

Ces séquelles peuvent revêtir des aspects cliniques variés, soit à type de déficit de plusieurs fonctions endocriniennes, soit au contraire à type de stimulation;mais leur point commun est qu'il s'agit de syndromes d'origine vraisemblablement hypothalamique.

L'hypophyse, bien que perturbée dans ses fonctions,ne semble pas être le siège des lésions.

Grâce aux progrès accomplis dans la connaissance du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire il est maintenant possible de mieux étudier chacune des différentes atteintes endocriniennes par des techniques d'exploration spécifiques.

Ainsi plusieurs tableaux endocriniens ont été observés et rapportés dans la littérature.L'obésité simple et le syndrome adiposo-génital de Babinski-Frœlich sont les anomalies les plus souvent rencontrées; mais assez fréquents sont également le retard de croissance et le diabète insipide.Par contre d'autres troubles tels que la puberté précoce et le syndrome de Cushing sont plus rares.

L'ensemble du système hypothalamo-hypophysaire peut être touché aussi bien que l'une des synergies hypophyso-surrénale, génitale, thyroïdienne,etc.

Ces séquelles peuvent survenir très tôt dans l'évolution de la méningite tuberculeuse ou au contraire n'apparaître qu'après plusieurs années.Elles s'accompagnent fréquemment de troubles neurologiques.

Des cacifications suprasellaires vont souvent de pair avec les anomalies endocriniennes.En association avec les troubles endocriniens que nous venons de décrire, elles ont pu faire évoquer dans certains cas la possibilité d'un crânio-pharyngiome, diagnostic éliminé par la suite du fait de l'absence de signes en faveur d'une tumeur hypophysaire.

Ces calcifications jointes aux lésions de sclérose méningée et à l'atteinte des noyaux hypothalamiques par des phénomènes vasculaires, expliquent probablement en grande partie le mécanisme d'apparition des troubles.

Les enfants guéris de méningite tuberculeuse devront être suivis régulièrement par des radiographies du crâne afin de dépister l'apparition éventuelle de calcifications.De même des explorations endocriniennes faites à la moindre suspicion d'anomalie glandulaire permettront de mieux diagnostiquer ces séquelles à leur début et ainsi beaucoup pourront être traitées ultèrieurement au grand bénéfice du patient.

BIBLIOGRAPHIE

ACHESON (R.M.) et SMITH (H.U.)
Radiological techniques in the management of tuberculous meningitis.-in: Quarterly Journal of Medicine,vol.27, janv. 1958, pp.85-101.

ASHERSON (R.A.), JACKSON (W.P.U.) etLEWIS (B.)
Abnormalities of development associated with hypothalamic calcification after tuberculous meningitis.-in :British Medical Journal,vol.II, oct. 1965,pp. 839-843.

BARTSOCAS (C.S.) et PANTELAKIS (S.N.)
Human growth hormone therapy in hypopituitarism due to tuberculous meningitis.-in :Acta Paediatrica Scandinavia, vol. 62, n°3, mai 1973, pp. 304-306.

BERNHEIM (M.)
Aspects endocriniens des craniopharyngiomes de l'enfant.-in: Archives Françaises de Pédiatrie, vol.20, fev.1963, pp. 195-212.

BRICAIRE (H.),SALTIEL (H.),SCHAISON (G.) et VALCKE (J.C.)
Traitement du diabète insipide par le chlorpropamide.-in: Annales d'Endocrinologie, vol. 30,1969, pp.61-70.

BRICAIRE (H.) et VILLIAUMEY (J.)
Le retentissement endocrinien du craniopharyngiome.-in: Entretiens de Bichat, 1956,pp. 151-.

BRIHAYE (J.) et BARREDO (F.)
Aspect radiographique des calcifications du craniopharyngiome.-in: Neurochirurgie,vol. 8,juil. sept. 1962,pp.303-306.

CAILLE (J.M.) et col.
Cisterno-tomographie de la région opto-chiasmatique dans l'étude des syndromes chiasmatiques.-in: Journal de Radiologie et d'Electrologie Med. Nucl.,vol.52, nov. 1971, pp.663-668.

CHAMBENOIT (J.)
Méningite tuberculeuse et puberté précoce.-in: thèse de médecine de Paris, n°350, 1962.

DAMON-BOILEAU (H.)
Les séquelles endocriniennes de la méningite tuberculeuse.-in: Revue de Neuropsychiatrie infantile et d'Hygiène mentale de l'enfance, n°1 & 2, 1956,pp.1-5.

DECOURT (J.),MICHARD (J.P.), WEIL (B.) et LOUCHART (J.)
Aspects endocriniens des craniopharyngiomes.-in: Semaine des Hôpitaux de Paris, vol. 32, mars 1956,pp.767-782.

DELAPORTE (P.)
Huit observations anatomo-cliniques de diabète insipide.-in: thèse de médecine de Paris, n°666,1968.

FAURE (C.) et CRUSON (B.G.)
L'exploration radiologique des craniopharyngiomes de l'enfant.-in: Semaine des Hôpitaux de Paris, vol.2, 1959,pp. 3-4.

FELD (M.) et CLEMENT (J.)
Cisternographie, technique, indications et résultats.-in: Presse Médicale, vol. 59, oct. 1951,pp.1396-1400.

GRUNBACH (R.)
Evolution anatomique de la méningite tuberculeuse.-in: Semaine des Hôpitaux de Paris, vol. 42, 1966, pp.2537-2543.

HASLAM (R.H.A.), WINTERNITZ (W.W.) et HOWIESON (J.)
Selective hypopituitarism following tuberculous meningitis.-in: American Journal of Diseases of Childhood, vol. 118, dec. 1969, pp. 903-908.

HAY (D.R.)
Diabetes insipidus after tuberculous meningitis.-in: British Medical Journal, n°5174, mars 1960, pp. 707-.

HEIKEL (P.E.) et WASZ-HOCKERT (O.)
Late radiological findings after recovery from tuberculous meningitis.-in: Acta Paediatrica, vol. 51 suppl. 141, oct. 1962, pp.88 -92.

INGELFINGER (J.R.) et HAYS (R.M.)
Evidence that chlorpropamide and vasopressine share a common site of action.-in: The Journal of Clinical Endocrinology, vol. 29, 1969, pp. 738-740.

INGLESSI (E.)
Diabète insipide avec infantilisme consécutif à une méningite tuberculeuse guérie.-in: Archives Françaises de Pédiatrie, vol. 11, 1954, pp. 621-623.

JACQUOT (M.)
Méningites tuberculeuses-Syndromes dysendocriniens.-in: thèse médecine de Paris, n°995, 1960.

JEUN (M.), MONNET (P.), LARBRE et BERTHENOD
Considérations sur l'étiologie, la séméiologie, l'évolution, le pronostic de la méningite tuberculeuse de l'enfant.-in: Journal Médical de Lyon, vol. 41, n° 996, 1960, pp.553-564.

LABADIE (P.)
Le contrôle hypothalamique de la fonction antehypophysaire.-in: Revue du Praticien, vol.XX, n°23, sept 1970, pp.2553-2564.

LAMBERTZ (J.N.A.)
Le craniopharyngiome de l'enfant: ses aspects endocriniens à propos de vingt quatre observations.-in: thèse de médecine de Paris, n°432,1966.

LAURENT (M.)
Méningites tuberculeuses de l'enfant, séquelles.-in: thèse de médecine de Paris, n°489, 1960.

LORBER (J.)
The incidence and nature of intracranial calcifications after tuberculous meningitis.-in: Arch. Dis. Childh.,vol. 27, 1952, pp.542-551.

LORBER (J.)
Intracranial calcification following tuberculous meningitis in children.-in: the American Review of Tuberculosis and Pulmonary Diseases, vol. 78, 1958, pp.38-61.

LORBER (J.)
Diabetes insipidus following tuberculous meningitis.-in: Arch. Dis. Childh., vol.33, 1958, pp. 315-319.

LORBER (J.)
Long-term follow-up of 100 children who recovered from tuberculous meningitis.-in: Pediatries, vol. 28, 1961, pp. 778-.

MENDOZA (J.A.)
Effect of chlorpropamide on the permeability of urinary bladder of the toad and the response to vasopressin, adenosine 3'5' mono-phosphate, and theophylline.-in: Endocrinology,vol. 84, 1969, pp. 411-414.

MORNEX (R.), KRESSMANN (J.) et JORDAN (D.)
Regulation hypothalamique de la sécrétion antehypophysaire.-in: Revue du Praticien, vol. XXIII, n°11, fev.1973, pp.865-876.

OLINSKY (A.)
Precocious sexual development following tuberculous meningitis: a case report.-in: South African Medical Journal, vol. 44, oct.1970, pp. 1189-1190.

PASTRE (A.)
Méningite tuberculeuse et diabète insipide.-in: thèse de médecine de Clermont-Ferrand, n°6, 1958.

PERLEMUTER (L.) et col.
Diabète insipide de l'adulte, exploration clinique et indications thérapeutiques récentes.-in: Presse Médicale, vol.79, nov. 1971, pp. 2445-2450.

PERNOD (J.) et col.
Encéphalographie gazeuse fractionnée systématique dans l'étude des séquelles de la méningite tuberculeuse.-in: Revue de tuberculose et de pneumologie de Paris, vol. 34, 1970, pp.385-402.

PUECH (P.), MORICE (J.), BRUN (M.) et CLEMENT (J.)
Cisternographie: indications dans les syndromes hypophyso-chiasmatiques et dans les blocages de la circulation céphalo-rachidienne.-in: Semaine des Hôpitaux de Paris, n°26, dec. 1950, pp. 4831-4836.

SALTIEL (H.)
Quelles explorations faut-il faire devant un syndrome polyuro-polydipsique?-in: Presse Médicale, n°76, 1968, pp. 1871-1875.

SCHAIZON (G.)
Diagnostic et traitement du diabète insipide.-in: Semaine des Hôpitaux de Paris, n° 49, 1973, pp. 2825-2831.

SHERMAN (B.M.), GORDEN (P.) et DI CHIRO (G.)
Postmeningitic selective hypopituitarism with suprasellar calcification.-in: Arch. Intern. Med., vol.128, n°4, oct.1971, pp. 600-604.

SUMMERS (V.K.), HIPKIN (L.J.), HUGHES (R.O.) et DAVIS (J.C.)
Panhypopituitarism after cured tuberculous meningitis.-in: British Medical Journal, vol. I, 1968, pp. 359-.

TODD (R.M.) et NEVILLE (J.G.)
The sequelae of tuberculous meningitis.-in: Arch. Dis. Childh., n°39, 1964, pp. 213-227.

WASZ-HOCKERT (O.) et DONNER (M.)
A follow-up of 103 children recovered from tuberculous meningitis.-in: Acta Paediat. Scand., suppl. 141, 1962, pp. 26-33.

WEISS (W.)
Les modifications de la fréquence et le pronostic de la méningite tuberculeuse.-in: Am. J. Med. Sc., n°250, juil. 1965, pp. 46-59.

WERTHEIMER (M.M.), LECUIRE (J.) et LAPRAS (C.)
Craniopharyngiomes de l'adulte, à propos de 34 observations.-in: Neurochirurgie, n°8, juil.-sept. 1962, pp. 300-303.

Vu:
Le Président de thèse
Signé: H. BRICAIRE

Vu:
Le Doyen de la Faculté
Signé: F. DELBARRE

Vu et permis d'imprimer
Le Président de l'Université de Paris V
Signé: J. FREZAL